Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960). — 13. Rinvik, R.: Investigations on congenital stenosis of the pylorus. Its treatment and prognosis. Acta paediat., 27 (1940), S. 298—333. — 14. Runström, G.: On the Roentgen-anatomical appearence of Congenital Pyloric Stenosis during and after Manifest Stage of the Disease. Acta paediat., 26 (1939), S. 383—433. — 15. Runström, G. u. Wallgren, A.: On the Roentgen-anatomical appearence of pyloric stenosis during and after the manifest Stage of the disease. Acta paediat., 17, Suppl. (1935), S. 261—271. — 16. Salmi, T.: Untersuchungen über den Pylorospasmus der Säuglinge. Acta paediat. (Stockh.), 28 (1941), S. 271—292. — 17. Steinicke Nielsen, O.: Congenital pyloric stenosis as a factor predisposing to the ulcer syndrome. Acta paediat. (Stockh.), 43 (1954), S. 432—443. — 18. Steinicke Nielsen, O. u. Roelsgaard, M.: Roentgenologically demonstrable gastric abnormalities in cases of previous congenital pyloric stenosis. Acta radiol., 45 (1956), S. 273—282. — 19. Steinicke, O. u. Roelsgaard, M.: Radiography of stomach in hypertrophic pyloric stenosis in acute phase an the first few months after surgical or spasmolytic treatment. Acta paediat., 48 (1959), S. 245—254. — 20. Steinicke, O. u. Roelsgaard, M.: Radiographic follow-up in hypertrophic pyloric stenosis (After medical and surgical treatment). Acta paediat. (Stockh.), 49 (1960), S. 4—16. — 21. Vesterdal, J.: Congenital pyloric stenosis after surgical treatment in: F. Linneweh: Die Prognose chronischer Erkrankungen, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960). — 22. Viethen, A.: Klinische und röntgenologische Nachuntersuchungen pylorospastischer Kinder, Jb. Kinderheilk., 146 (1935), S. 61—67. — 23. Wernstedt, W.: Ungelöste Probleme in der Pylorusstenosefrage. Mschr. Kinderheilk., 25 (1923), S. 676—693.

Anschr. d. Verff.: Doz. Dr. med. J. K. Dittrich u. Dr. med. B. Friolet, Marburg a. L., Univ.-Kinderklinik.

DK 616.344 - 009.12 - 053.2 - 037

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Chirurgischen Abteilung des Knappschafts-Krankenhauses Bardenberg/Aachen (Chefarzt: Dr. med. *A. Herink*)

Zur medikamentösen Therapie des Frakturödems

von H. F. FISCHER

Zusammenfassung: Vergleichende Untersuchungen an 169 ohne und 273 mit Venostasin behandelten Knochenbrüchen des Unterschenkels, des Sprunggelenkes und des Mittelfußes zeigen, daß eine möglichst frühzeitig injizierte Initialdosis von 20 ccm Venostasin und Weiterbehandlung mit ein- bis zweimal 10 ccm täglich über 4 bis 6 Tage als Regelmedikation ein deutlich früheres Anlegen eines zirkulären ungepolsterten und ungespaltenen Gipsverbandes ermöglicht. Spannungsblasen, Spätödem und Nekrosen treten seltener auf, so daß die stationäre Behandlung verkürzt werden kann. Im weiteren Verlauf ist eine Wiederaufnahme zur stationären Hautpflege anläßlich des späteren Gipswechsels seltener notwendig.

Summary: The Drug Treatment of Oedema in Fractures. From a comparison of 169 untreated fractures with 273 fractures of the lower leg, the ankle and the foot, treated with Venostasin, it was seen that a circular, unpadded, undivided plaster cast could be put on significantly earlier in treated than in non-treated patients. The treatment consisted of an initial dose of 20 cc Venostasin which should be given as early as possible, followed by one or two injections of 10 cc daily for 4 to 6 days. Pressure blisters, late oedema and necrosis occurred less frequently so that the treatment in the ward could be shortened. Also a further admission to the ward for treatment of the skin, on account of the later change of the plaster, is seldom necessary.

Résumé: A propos de la thérapeutique médicamenteuse de l'œdème des fractures. Des études comparatives effectuées sur des fractures osseuses de la jambe, de l'articulation astragalo-calcanéenne et du métatarse, dont 169 non traitées et 273 traitées à la Venostasine, montrent qu'une dose initiale de 20 cc de Venostasine, injectée le plus tôt possible, et la poursuite du traitement à raison de une à deux fois 10 cc par jour pendant 4 à 6 jours comme médication normale, permettent l'application d'un plâtre circulaire non capitonné et non fendu. Les ampoules causées par la tension, l'œdème tardif et les nécroses, se font plus rares, ainsi bien que le traitement stationnaire peut être abrégé. Par la suite de nouveaux soins stationnaires de la peau à l'occasion du changement du plâtre seront moins fréquemment nécessaires.

Nach jedem Knochenbruch kommt es zu einer nach Art und Lokalisation der Fraktur mehr oder weniger ausgeprägten Weichteilschwellung, die durch Hämatom- oder Ödembildung bedingt ist. Das Hämatom begünstigt die Kallusbildung und ist daher erwünscht. Anders verhält es sich dagegen mit dem Ödem, das die Weichteilschwellung deutlich vermehrt und somit Ursache für verschiedene unangenehme Früh- und Spätfolgen werden kann. Das langsame Zu- und Abnehmen der Ödeme macht z. B. eine sofortige Ruhigstellung des Bruches im geschlossenen, ungepolsterten Gipsverband oft unmöglich. Es wird daher in der Regel ein ungepolsterter primär gespaltener Gipsverband, eine Longuette, oder eine Schiene zur Ruhigstellung bis zum Abschwellen verwendet. Nach dem Abschwellen kann dann der geschlossene, zirkuläre, ungepolsterte Gipsverband angelegt werden. Dabei kommt es nicht selten zu einer Verschiebung der Bruchstücke, die eine erneute Reposition und eine damit verbundene Irritation der Bruchstelle notwendig macht. Weiterhin ist an Komplikationen, wie Spannungsblasen, Spätödem, Nekrosen, *Sudeck*sche Dystrophie, die posttraumatische Weichteilschwellung ursächlich beteiligt. Dadurch wird die exakte Ruhigstellung unterbrochen oder hinausgeschoben, die Liegezeit verlängert und nicht selten werden die bleibenden Unfallfolgen vermehrt.

Es war unser Ziel, das Ödem, die unerwünschte Komponente der posttraumatischen Weichteilschwellung, zu beeinflussen. Eine solche Antiödemwirkung wird dem Roßkastanienextrakt zugesprochen *(Galle/Kühlmayer, Gatzek, Holle*

Markus, Otto), wie er im **Venostasin** auch in injizierbarer Form vorliegt. Auch tierexperimentell wurde wiederholt nachgewiesen, daß Venostasin die Blutgewebeschranke beeinflußt und den vermehrten Flüssigkeitsübertritt ins Gewebe verhindert oder ein bereits vorhandenes Ödem reduziert *(Küchmeister; Matis, Scheele, Dortenmann; Metzger, Spier; Gädeke; Quadbeck, Helmchen)*.

Wir haben daher dieses Präparat zur Unterstützung der Knochenbruchbehandlung verwendet und berichten im folgenden über unsere Ergebnisse. Verglichen wurden 273 behandelte und 169 unbehandelte Patienten (siehe Tab. I) mit komplizierten und unkomplizierten Unterschenkelfrakturen (Gruppe I) und zu besonders ausgedehnten Weichteilschwellungen neigenden Brüchen im Bereich des oberen Sprunggelenkes (Gruppe II) und des Mittelfußes (Gruppe III).

Tabelle 1: Aufgliederung des Krankengutes

	mit Venostasin			ohne Venostasin		
	konservativ	operativ	insgesamt	konservativ	operativ	insgesamt
Gruppe I	104	53	157	60	30	90
Gruppe II	50	26	76	40	11	51
Gruppe III	40	0	40	28	0	28
Summe	194	79	273	128	41	169

Behandlungsschema: In Vorversuchen, die wir zunächst mit 5 ccm Venostasin intravenös begonnen hatten, waren als wirksamste Einzeldosen 10 oder 20 ccm intravenös ermittelt worden. Wir gaben daher in der Regel als Anfangsdosis 20 ccm i. v. und dann 3 bis 5 Tage lang einmal täglich 10 ccm. Wenn mit einer besonders starken Schwellung zu rechnen war, steigerten wir die Dosierung in den ersten 24 Stunden auf 3mal 10 ccm i. v. und injizierten in den folgenden Tagen 2mal täglich 10 ccm.

Für den Behandlungserfolg ist der möglichst frühzeitige Beginn der Behandlung von entscheidender Bedeutung; denn es ist einfacher, eine posttraumatische Weichteilschwellung zu verhindern, als ein bereits ausgeprägtes Ödem zu beseitigen. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den Erfahrungen von *Gatzek* bei der Prophylaxe postoperativer Schwellungen der Mundschleimhaut in der Kieferchirurgie.

Unerwünschte Nebenwirkungen (Unverträglichkeit, Allergie) der Venostasin-Therapie wurden nicht beobachtet. Es treten besondere Geschmackssensationen auf, die von einzelnen Patienten als unangenehm bezeichnet werden, den Appetit aber nicht beeinträchtigen. Ein „analeptischer" Effekt, der mit einer Zunahme der Atemfrequenz einhergeht und bei Bewußtlosen nicht selten zu einer kurzfristigen Ansprechbarkeit führt, tritt bei langsamer Injektion nicht auf. Bei 10 Patienten, die besonders hohe Gesamtdosen (um 240 ccm Venostasin) erhielten, prüften wir die Leberfunktion *(Weltmann*-Band, *Takata*, Thymolprobe) und bestimmten die Bilirubinwerte im Serum. In keinem Fall fanden wir — ebenso bei den durchgeführten Harnuntersuchungen — einen pathologischen Befund.

In Abb. 1 ist dargestellt, zu welchem Zeitpunkt der erste zirkuläre ungepolsterte Gipsverband bei komplizierten und unkomplizierten Brüchen aller drei Gruppen angelegt werden konnte. Gegenübergestellt sind die mit bzw. ohne Venostasin konservativ behandelten Frakturen. Bei frühzeitigem Anlegen eines zirkulären ungepolsterten Gipsverbandes ohne Venostasin-Vorbehandlung wurde dieser primär gespalten und nach dem Abschwellen der verletzten Gliedmaße gewechselt. Unter Venostasin-Medikation wurde der Gips nur bei Bedarf gespalten; das war bei genauer Kontrolle der Durchblutung und Schwellung der Zehen sowie der subjektiven Beschwerden nur in 6 Fällen (rund 2%) notwendig, und zwar bei 4 Unterschenkelbrüchen, 1 Sprunggelenksluxationsfraktur und 1 Bruch der Mittelfußknochen II—V. Das Ergebnis zeigt, daß eine Fraktur unter Venostasin-Medikation früher in einem zirkulären ungepolsterten Gipsverband ruhiggestellt werden kann, der in der Regel nicht gespalten zu werden braucht. Dadurch konnte auch der Wechsel vom gespaltenen zum geschlossenen Gipsverband nach dem Abschwellen, wie er ohne diese medikamentöse Therapie der Weichteilschwellung regelmäßig notwendig war, vermieden werden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Erfahrungen von *Holla, Markus* u. *Otto*.

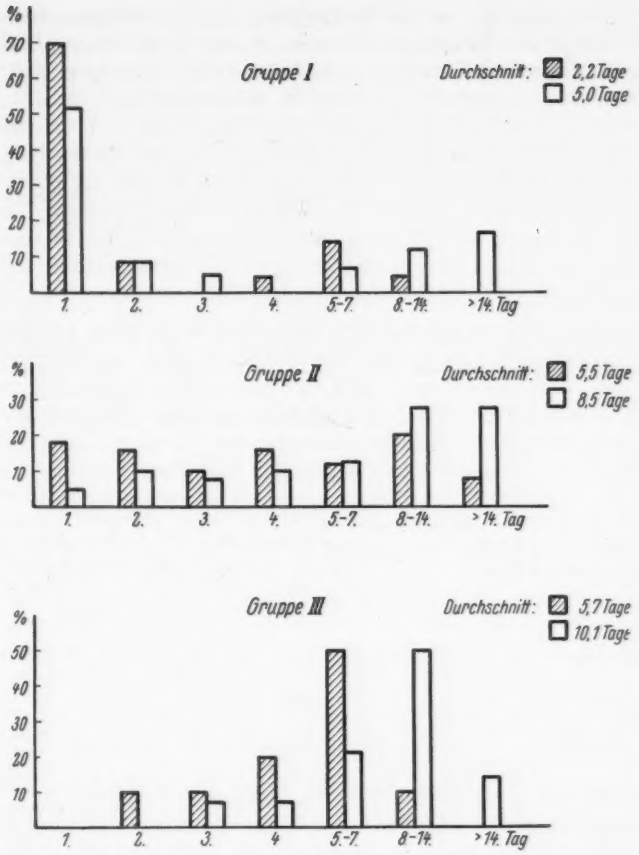


Abb. 1.: Tag (nach dem Unfall), an dem der Gipsverband angelegt werden konnte:
unter Venostasin (geschlossener Gips)
ohne Venostasin (gespaltener Gips)
I = Unterschenkelbrüche; II = Sprunggelenksbrüche;
III = Mittelfußbrüche.

Über die Häufigkeit der **Nekrosebildung** im Verlauf der Frakturbehandlung mit und ohne Venostasin unterrichtet Tab. 2. Hier sind auch die operativ fixierten, komplizierten und unkomplizierten Brüche einbegriffen. Aufgeführt sind alle Gewebsläsionen, wie Druckstellen, Spannungsblasen, Nahtrand- und Hautlappennekrosen u. ä., die während der ersten stationären Behandlung auftraten. Daß wir solche Komplikationen, die als Folge einer Gewebsschädigung durch die Weichteilschwellung aufgefaßt werden können, besonders bei den Unterschenkel- und Mittelfußfrakturen viel seltener beobachteten, spricht zugunsten einer Behandlung mit Venostasin.

Als Beispiel für die Möglichkeit, mit Venostasin einem **Dekubitus** vorbeugen zu können, ist ein Krankheitsverlauf aus einer Reihe ähnlich gelagerter Fälle herausgegriffen: 64j. greisenhafter Berginvalide in reduziertem AZ. und EZ., erlitt bei linksseitiger spastischer Lähmung nach Apoplexie einen Schenkelhalsbruch links. Behandlung eine Woche lang mit einmal 10 ccm Venostasin täglich. Wiederholung dieser Therapie nach 4 Wochen. Bei ununterbrochener Bettruhe in Rückenlage von 10 Wochen, darunter 8 Wochen im Streckverband, konnte das Auftreten eines Dekubitus bei dem abgemagerten Patienten vollständig verhindert werden.

Der günstige Einfluß der Venostasin-Medikation auf die Frakturheilung und die Verminderung der angeführten Komplikationen kommt auch in der Verkürzung der stationären Behandlungszeit (Tab. 2) zum Ausdruck, was sich vor allem bei den Mittelfußbrüchen zeigt, die zu besonders intensiven Weichteilschwellungen neigen. In dieser Gruppe (III) betrug der stationäre Aufenthalt unter Venostasin im Durchschnitt 10,1 Tage gegenüber 19,4 Tagen in der unbehandelten Vergleichsgruppe.

Tabelle 2

	Sekundäre Gewebsläsionen				Stationärer Aufenthalt (in Tagen)		Stationäre Wiederaufnahme wegen Hautschäden			
	mit Venostasin		ohne Venostasin		mit Venostasin	ohne Venostasin	mit Venostasin		ohne Venostasin	
Gruppe I	8	5,1%	21	23,3%	19,7	28,8	14	21,9%	30	30,0%
Gruppe II	4	5,3%	4	7,7%	13,9	15,4	2	2,6%	11	23,1%
Gruppe III	4	10,0%	8	28,6%	10,1	19,4	2	5,0%	9	35,7%

Auch die **Hautschädigungen**, die eine Wiederaufnahme in stationäre Behandlung zur Hautpflege anläßlich des späteren Gipswechsels erforderlich machen, können als Folge einer Gewebsschädigung durch die posttraumatische Weichteilschwellung aufgefaßt werden. Nach Behandlung mit Venostasin war eine erneute Krankenhausaufnahme wegen solcher Hautschäden seltener notwendig (Tab. 2), so daß der Gipswechsel ambulant durchgeführt werden konnte.

Unsere **Ergebnisse** zeigen, welcher Gewinn durch eine medikamentöse Behandlung des Frakturödems und die damit verbundene Wiederherstellung normaler Durchblutungsverhältnisse erzielt werden kann. In diesem Zusammenhang wäre auch auf die günstige Beeinflussung der *Sudeck*schen Dystrophie durch Venostasin *(Hertlein* u. *Kaufmann)* hinzuweisen. Abschließend sei ausdrücklich betont, daß dort, wo unter Venostasin der Gips nicht grundsätzlich primär gespalten wird, selbstverständlich eine besonders sorgfältige Beobachtung notwendig ist, daß aber andererseits auch dort, wo der ungepolsterte primär gespaltene Gipsverband grundsätzlich beibehalten wird, die Venostasin-Therapie der posttraumatischen Weichteilschwellung indiziert ist, weil die Ödembeseitigung den Krankheitsverlauf günstig beeinflußt.

Schrifttum: Gädeke, R.: Mschr. Kinderheilk., 102 (1954), S. 65; Z. Kinderheilk., 75 (1954), S. 512. — Galle P. u. Kühlmayer, R.: Arch. Unfallchir., 48 (1956), S. 417. — Gatzek, U.: Zahnärztl. Rdsch., 68 (1959) S. 211. — Hertlein, W. u. Kaufmann, R.: Med. Welt (1960), S. 1691. — Holla, A.: Münch. med. Wschr. (1957), S. 1831. — Küchmeister, H.: Ärztl. Forsch. (1953), S. 102. — Markus, B.: Münch. med. Wschr. (1956), S. 311. — Matis, P., Scheele J. u. Dortenmann, S.: Medizinische (1953), S. 716. — Metzger, M. u. Spier, H.-W.: Dtsch. med. Wschr. (1953), S. 1068. — Otto, W.: Med. Klin. (1955), S. 1420. — Quadbeck, G. u. Helmchen, H.: Dtsch. med. Wschr. (1957), S. 1377.

Vgl. auch *H. Peindsa*, Münch. med. Wschr., 102 (1960), 15, S. 717 f., der zeigt, daß die *Böhler*sche Schule in analogen Fällen ohne gefäßwirksame Medikamente auskommt. (Schriftl.)

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. F. Fischer, Bardenberg-Aachen, Knappschaftskrankenhaus.

DK 616.718.5/6 - 001.5 - 06 : 616 - 005.98 - 085 Venostasin

Aus der Univ.-Frauenklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. med. *Th. Koller*), Poliklinik f. Venenerkrankg. (Leiter: Dr. med. *K. Sigg*) und der Chir. Abt. des Kantonsspitals Liestal (Leiter: Prof. Dr. med. *H. Willenegger*), Berat. Arzt f. Venenerkrankg.: Dr. med. *K. Sigg*

Neue Varizenverödungsmittel*)

von K. SIGG und E. IMHOFF

Zusammenfassung: Es ist möglich, alle, auch die größten Varizen ambulant mit Verödungsinjektionen zu beheben. Olvidestal (eine stabilisierte J-NaJ-Lösung) hat sich dabei ausgezeichnet bewährt. Bis jetzt hat es bei 33 000 Injektionen keine einzige Überempfindlichkeitserscheinung hervorgerufen. Es gelingt damit, jede Varize, auch die größten Oberschenkelvarizen, ambulant ohne Arbeitsunterbrechung zu behandeln.

Es sollte keine Verödungsinjektion ausgeführt werden, ohne einen straffen Kompressionsverband anzulegen, der alle Ödeme zum Verschwinden bringt! Die Injektion wird mit der Air-block-Technik vorgenommen. Es soll nie am stehenden Patienten eingespritzt werden! Mit Olvidestal können 2—10 Injektionen in einer einzigen Konsultation verabfolgt werden, so daß eine starke Varikosis in wenigen Behandlungen unter Umständen in 3—4 Tagen behoben werden kann. Um gute Resultate ohne Nachpigmentierungen zu erhalten, sind die gelegentlich nach der Verödungsinjektion sich bildenden Hämatome durch die Stichinzision zu entleeren.

Summary: New Sclerosing Substances for Varicose Veins. It is possible to treat all varicose veins, even the largest, in the out-patient department by the injection of a sclerosing substance. Olvidestal (a stabilized I-NaI solution), has been used with great success. In 33,000 injections, hypersensitivity has never been seen up to the present time. All varicose veins, even the largest thigh veins, can be treated in the out-patient department without the interruption of work. No sclerosing injection should be made without a tight compression bandage to prevent oedema. The injection was performed using an air-block technique. An injection should never be given when the patient is standing up. 2—10 injections of Olvidestal can be given at one visit so that circumstances permitting, a severe varicosis can be cured with a few treatments in 3—4 days. To obtain good results without pigmentation, the haematoma which occasionally occur after injection should be removed through the injection puncture.

*) Nach einem Vortrag an der 5. Internat. Arbeitstagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Phlebologie in Ludwigshafen, 23./24. Sept. 1960.

Résumé: Nouveaux remèdes pour le traitement sclérosant des varices. Il est possible de supprimer ambulatoirement toutes les varices, même les plus grandes, par des injections sclérosantes. L'Ovidestal (une solution iodo-iodurée stabilisée) a excellemment fait ses preuves dans pareils cas. Sur 33 000 injections, il n'a pas provoqué, à ce jour, le moindre phénomène d'hyperesthésie. Ce remède permet de traiter, ambulatoirement et sans interruption des occupations, toute varice, même la plus forte, au niveau de la cuisse.

Il ne faudrait pratiquer aucune injection sclérosante sans appliquer un pansement compressif bien tendu qui fait disparaître tous les œdèmes! L'injection se pratique suivant la technique dite Airbock. Ne jamais injecter le produit au malade en station debout. Il est possible de pratiquer de 2 à 10 injections d'Olvidestal au cours d'une seule consultation, si bien qu'il suffit de peu de traitements pour faire disparaître, le cas échéant dans l'espace de 3 à 4 jours, une forte varicose. En vue d'obtenir de bons résultats sans pigmentations consécutives, il convient d'évacuer les hématomes, se formant à l'occasion après l'injection sclérosante, par l'incision produite par la piqûre.

Die Verödungstherapie ist, wenn gut ausgeführt, unserer Ansicht nach die beste Therapie der Varikosis. Es gelingt damit, jede Varize, sei sie auch noch so groß, ohne Bettruhe und ohne Arbeitsunterbrechung zu entfernen. Die Injektion ist ungefährlich und kann von jedem manuell geschickten Arzt ausgeführt werden, wenn er eine entsprechend einfache Technik anwendet und ein gutes Verödungsmittel zur Verfügung hat. So durchgeführt, ergibt die Injektionsbehandlung der Varizen bessere Resultate als die Operation. Rezidive können bei beiden Verfahren auftreten, sie sind in der erblichen Konstitution des Patienten begründet. Wenn die Verödungstherapie aber gut durchgeführt wird, und alle Varizen, besonders auch am Oberschenkel und in der Leistengegend, beseitigt werden, dann sind ebensowenig Rezidive zu erwarten wie nach einer guten Operation.

Eine solche Therapie kann manchmal auch bei sehr starker Varikosis ohne Arbeitsunterbrechung und ohne Bettruhe mit 3—5 Behandlungen in 2—5 Tagen beendigt sein. Besonders nach unseren jetzigen Erfahrungen mit neuen Verödungsmitteln gelingt es öfters bei Patienten, die aus Gründen der Entfernung gelegentlich nur 3—5 Tage in Behandlung bleiben können, in dieser Zeit eine schwere Varikosis zu beseitigen entsprechend den Angaben von *Biegeleisen* (1) und der Auffassung von *Grellety-Bosviel* („Traitement dans uns seul temps") (3, 4). Allerdings müssen solche Patienten nach 3—6 Monaten nachkontrolliert und Varizen, die dann nicht ganz verschwunden sind, noch behandelt werden. Das Resultat der Verödungstherapie wird damit ebenso gut, wenn nicht besser sein, als nach einer Operation, weil die großen Operationsnarben, die oft außerordentlich breit werden können, fehlen. Jede Operation bedeutet eine Schädigung des Gewebes und oft der Lymphzirkulation. Deshalb entstehen gerade in Operationsnarben am häufigsten Rezidive und nach Jahren Lymphödeme (nach *Biegeleisen* [1] bis 48,5% nach Varizenoperationen), wenn auch die herausgenommene Varize selbst nicht mehr rezidivieren kann. Die Lymphödeme aber sind eine viel schwerwiegendere Komplikation als die ursprüngliche Varizenerkrankung.

Für die Verödungstherapie bestehen weniger Kontraindikationen als für die Venenoperation. Auch nach früher überstandener tiefer Thrombose darf die Sklerosierung durchgeführt werden, wenn das Bein ödemfrei ist oder unter dem Kompressionsverband ödemfrei geworden ist und typische Varizen vorhanden sind.

Seit 1850 wurden die verschiedensten **Mittel** wie Eisenchlorid, Jod-Tannin, Karbolsäure, Jod-Jodkaliumlösung, Sublimat, Caloroselösung, Sodalösung, Natrium salicylicum, Chinin-Urethan, Kochsalzlösung, Varicophtin, Morrhuatlösungen und Oelsäuren verwendet. Seit 1948 wurde Sotradecol (Natrium-Tetradecyl-Sulfat) eines der meist gebrauchten Verödungsmittel. Der große Vorteil des Sotradecols besteht darin, daß man nur kleine Mengen benötigt, um eine gute Verödung zu bekommen. So brauchen wir meistens nur 0,3—0,6 ccm Sotradecol 1—3- oder 5%ig je nach Größe der Varize. — Sotradecol ist wasserklar und dünnflüssig, es hinterläßt keine Flecken auf der Wäsche. Ein gewisser Nachteil besteht darin, daß für große Varizen, z. B. am Oberschenkel, selbst die 5%ige Lösung oft nicht genügt, um eine Verödungsreaktion zu erzielen. Sotradecol verursacht bei der Injektion überhaupt keine Beschwerden im Gegensatz zu anderen Verödungsmitteln. Auch die Überempfindlichkeitserscheinungen treten bei Sotradecol seltener auf. Meine bis jetzt mit Sotradecol erlebten anaphylaktischen Zwischenfälle waren wohl beängstigend, haben aber nie zum Tode geführt, weil mit dem i.v. angewendeten Panthesin 0,3%ig und der i.m. Depotinjektion Panthesin 5%ig ein sehr gutes Mittel zur Verfügung steht, um solche Zwischenfälle rasch zu beheben, so daß der Pat. gewöhnlich nach 1—2 Stunden beschwerdefrei die Praxis verlassen kann.

Um Überempfindlichkeitserscheinungen auszuweichen und vor allem, um ein Präparat zu haben, das auch dort wirkt, wo selbst das 5%ige Sotradecol nicht mehr zur Wirkung gelangt, haben wir nun seit 2 Jahren die von verschiedenen französischen Autoren, *Gerson* (2), *Grellety-Bosviel* (3, 4), empfohlenen **Jod-Jodnatriumlösungen** in modifizierter Form gebraucht. Diese Autoren berichten, mit Jodlösungen bei kräftiger Wirkung weniger Überempfindlichkeitserscheinungen gesehen zu haben als mit anderen Mitteln. Anfänglich haben wir die von den französischen Autoren empfohlene 2- und 4%ige Jod-Natriumjodid-Lösung verwendet. Um eine genügende Wirkung mit diesen Konzentrationen zu erreichen, braucht man Mengen von 3—20 ccm. Wir sind aber der Meinung, daß bei der Varizentherapie nur kleine Mengen, maximal 0,3—0,6 ccm, an einer Stelle injiziert werden sollten, damit nicht bei größeren Quantitäten die Lösung rasch in tiefe Venen abfließt und dort eine Schädigung der Klappen verursacht. Bei kleinen Mengen benötigt man aber höhere Konzentrationen. Leider verursacht eine stärker als 2%ig konzentrierte Lösung stark brennende Schmerzen bei der Injektion. Ferner ist die Lösung unstabil, weil sich bei längerem Stehen bald Jod abscheidet. Wir mußten deshalb nach einer Stabilisierungsmöglichkeit solcher Lösungen suchen. Nach einem zum Patent angemeldeten Verfahren gelingt es, das Gleichgewicht Jod-Monojodidionen-Polyjodidionen durch Zusatz geringer Mengen organischer Substanzen mehr in Richtung der Polyjodidionen zu verschieben, und damit eine Stabilisierung der Lösung zu erreichen. Als Stabilisator hat sich Benzylalkohol sehr gut bewährt, weil damit kaum Überempfindlichkeitsreaktionen zu erwarten sind und damit zusätzlich noch eine anästhesierende Wirkung auf die Gefäßwand ausgeübt wird. Damit bleiben die starken Schmerzen bei Injektion der 4%igen, ja selbst der 8%igen Lösung vollkommen weg. Außerdem hat diese Jodlösung (in Deutschland unter dem Namen **Olvidestal** *Krugmann*, in der Schweiz **Variglobin** *Globopharm*) den Vorteil, in so hohen Konzentrationen verwendbar zu sein, daß alle, auch die größten Varizen am Oberschenkel, verödet werden können, ohne daß zusätzlich zur Injektionstherapie noch eine

Abb. 1a

Abb. 1b

Abb. 1c

Abb. 1a und b: 43j. Patient, starke Varikosis beidseits seit 25 Jahren mit Ulcus cruris rechtsseitig. Aufnahmen vom 17. 10. 1960.
Abb. 1c und d: Zustand 14 Tage nach Behandlungsbeginn. 2 Konsultationen im Abstand von 8 Tagen mit 9 Verödungsinjektionen Olvidestal 8%ig in der ersten Konsultation und 6 Verödungsinjektionen Olvidestal 8%ig in der 2. Konsultation. Die Behandlung bestand in 2 Konsultationen ohne Arbeits-Unterbrechung. Aufnahmen vom 31. 10. 1960.

Operation vorgenommen werden müßte. Da auch größere Mengen injiziert werden können, so z. B. 5—10 Injektionen zu 0,5 ccm 2—12%ig, ist es oft möglich, selbst eine Behandlung großer Varizen in 3—5 Konsultationen in 2—4 Tagen zu beendigen. Während die von *R. Schuhmachers* (7) kürzlich angegebene Lösung schon bei einer einzigen Injektion gelegentlich Schwindel und Ohrensausen ergeben kann, verursacht Olvidestal in großen Mengen, auch bei Durchführung von 10 Injektionen in einer Sitzung, weder allgemeine noch lokale Nebenerscheinungen.

Mit der Jodlösung haben wir nun bei 33 000 Injektionen noch keine einzige Überempfindlichkeitsreaktion erlebt, während wir sonst mit allen anderen Verödungsmitteln, mit Ausnahme von Kochsalz- und Traubenzuckerlösung anaphylaktische Erscheinungen gesehen haben.

Nach Verödungsinjektionen mit Olvidestal ist es daher nicht nötig, den Patienten in Kontrolle zu haben. Er kann nach Anlegen des Kompressionsverbandes sofort die Sprechstunde verlassen. Es ist auch nicht nötig, zur Eindämmung solcher Reaktionen vorher Prednisolon zu verabfolgen (7). Diese Erfahrung widerspricht der Tatsache, daß man auf

Abb. 1d

Abb. 2a: Starke Varikosis bei einem 47jährigen Kollegen. Aufnahme vom 7. 9. 1960.

Abb. 2b: Zustand nach 5 Beratungen mit jeweils 5—8 Olvidestalinjektionen, 4-, 8- und 12%ig. Ambulante Behandlung, ohne Arbeitsunterbrechung. Aufnahme vom 26. 10. 1960.

Jodanstriche so viel Hautreizungen sieht. Diese sind aber meist nicht durch eigentliche anaphylaktische Reaktionen verursacht, sondern stellen eine chemische Entzündung der Epidermis dar, die von Patient zu Patient an Stärke wechseln kann. Wir haben auch Patienten mit Olvidestal behandelt, die uns vorher deutlich angaben, auf Jodanstriche überempfindlich zu sein, ohne daß sie bei der Injektion irgendeine Jodreaktion zeigten. Auch Resorzinlösungen können epikutane Allergien verursachen und dabei bei innerlicher Anwendung vollkommen reaktionsfrei sein (7). Jod ist ja normalerweise als obligates Element im menschlichen Körper vorhanden, also sollte das Auftreten einer Überempfindlichkeitserscheinung bei i. v. Injektion kaum möglich sein. Um hier eine bindende Meinung abgeben zu können, braucht es allerdings noch bedeutend größere Erfahrung. Eine gewisse Vorsicht scheint vielleicht bei Thyreotoxikosen am Platze, obwohl diese ja mit der Plummerung ebenfalls Jod erhalten.

Auch bei Schwangeren haben wir nun Jod ebenso wie die Sotradecollösung zur Varizenverödung gebraucht und haben hier bis jetzt weder Überempfindlichkeit noch Schädigungen von Mutter und Kind oder eine stärkere Reaktion beobachtet, als das mit den bisher üblichen Mitteln auch der Fall war. Schwangerschaftsvarizen können daher mit Jod ebenso verödet werden, wie bisher mit Sotradecol. Eine Schädigung des Kindes ist nicht zu befürchten.

Besonders angenehm ist bei Verwendung des Olvidestals:

1. Auch bei Injektionen in stark ekzematöse Haut sieht man nie eine Zunahme des Ekzems unter der Behandlung.

2. Übermäßig starke Reaktionen sind mit Olvidestal wie mit jedem anderen Verödungsmittel möglich, im ganzen aber doch bedeutend seltener, weil das Mittel, ähnlich wie Sotradecol, eine stärkere Reizung der Intima bei relativ mäßiger Wirkung auf die Adventitia des Gefäßes verursacht. Die Möglichkeit bei paravenöser Injektion eine Nekrose zu setzen, ist mit der 2%igen Lösung fast ausgeschlossen, und auch mit der 4%igen nur bei Injektion in bereits geschädigte (pigmentierte) Haut möglich. Die 8- oder 12%ige Lösung kann bei paravenöser Injektion eher Nekrosen verursachen. Diese Konzentrationen brauchen aber nur für sehr große Gefäße verwendet zu werden (z. B. am Oberschenkel), wo besonders mit unserer großkalibrigen Nadel (1,4 mm) kaum eine paravenöse Injektion möglich ist. Mit so konzentrierten Lösungen gelingt es besser als mit den bisherigen Mitteln, auch die größten Varizen ohne Gefahr einer Schädigung der tiefen Venen zu beseitigen. Es ist wichtig, für verschieden kalibrige Varizen auch verschiedene Konzentrationen der Verödungsmittel zu haben. Deshalb können Sklerosierungslösungen, die nur in einer oder wenigen Konzentrationen erhältlich sind, nicht allen Möglichkeiten gerecht werden (7).

Die dunkle Farbe der Lösung erschwert die Anwendung der Air-block-Technik etwas, da sowohl der Blutrückfluß in der Spritze als auch die Luft schwieriger zu sehen sind als bei farblosen Lösungen. Nach einiger Angewöhnung bietet das aber kaum Schwierigkeiten.

Durchführung der Injektion

Die technische Durchführung der Injektion ist in meinem Buch (5) und in verschiedenen Publikationen, so z. B. in „Die Verödungsbehandlung der Varizen" (6), ausführlich beschrieben. Es sei hier in bezug auf Verödung mit Olvidestal besonders erwähnt:

Mit der Jodlösung können schon in der 1. Sitzung mehrere Injektionen durchgeführt werden, weil Überempfindlichkeitsreaktionen nicht zu erwarten sind. So führen wir oft an beiden Beinen 3—5 Injektionen durch. Es spielt dabei keine Rolle, ob am Ober- oder Unterschenkel begonnen wird. Schon in der 1. Sitzung können am Oberschenkel 2—3 und am Unterschenkel 2—3 Injektionen vorgenommen werden. Der Patient darf auf keinen Fall liegen, sondern führt seine normale Tätigkeit weiter. Dazu ist während der ganzen Behandlung das ständige Tragen des Kompressionsverbandes nötig. Keine Varizeninjektion ohne Kompressionsverband!!

Die Injektion darf auf alle Fälle nur in horizontaler Lage des Beines stattfinden. Eine Injektion im Stehen ist falsch. Beim Einstechen in Horizontallage oder sogar, wenn das Bein

Abb. 3a: Starke Varikosis bei Gravidität V-para im 6. Monat. 13. 4. 1953.

Abb. 3b: Status 6 Wochen nach Behandlungsbeginn. 5 Konsultationen. 22 Verödungsinjektionen mit Sotradecol, Kompressionsverband. Ambulante Behandlung ohne Aussetzen der täglichen Arbeit.

über die Horizontale erhoben wird (eine Technik, wie sie von *R. Schuhmachers* [7] beschrieben wird), steht die Blutung nie, wenn die Nadel gut in der Vene steckt. Es müßte schon sein, daß die Nadel z. B. bei einer Kontraktion der Vene aus dem Lumen hinausgestoßen oder daß die Nadel so dünn gewählt wurde, daß sie schon nach kurzer Zeit verstopft (7). Auch die selten vorkommende, aber immerhin mögliche intraartielle Lage der dicken Nadel ist sofort bemerkbar, weil das Blut synchron mit dem Puls im Strahl aus der Nadel spritzt. Ebenso sollte zur Varizenverödung niemals ein Stauschlauch angelegt werden. Varizen füllen sich am stehenden Patienten besser als mit dem Anlegen eines Stauschlauches. Bei Verwendung der dicken Injektionsnadel (1,4 mm Durchmesser) läuft man viel weniger Gefahr, eine paravenöse Injektion zu setzen. Auch der intraartielle Sitz ist bei großkalibriger Nadel viel besser bemerkbar, und dadurch werden die Resultate wesentlich besser.

Varizen sind meist schon vor tiefen Thrombosen vorhanden, und solche Varizen verbessern eine mangelnde tiefe Zirkulation nie. Aber auch Varizen, die infolge der Thrombose entstanden sind, hemmen die Venenzirkulation nur. Das zeigt sich schon daraus, daß das Ulcus cruris postthromboticum meist erst einige Jahre nach der Thrombose in Erscheinung tritt, wenn infolge der durch die Stauung in den tiefen Venen entstandenen Varizen noch eine zusätzliche Zirkulationsverschlechterung aufgetreten ist. Etwa 2—5 Monate nach überstandener tiefer Thrombose nehmen regelmäßig die Ödeme ab. Erst mit der späteren Entstehung der Varizen, nach etwa 1—5 Jahren, beginnt eine zusätzliche Stauung, und es bildet sich, zum Teil wegen dieser Varizen, das Ulcus cruris. Das postthrombotische Ulkus wird also außer durch die überstandene tiefe Thrombose, auch durch die noch vorhandenen oder die sekundären, infolge der Thrombose entstandenen Varizen verursacht. Aus diesem Grunde kann es besser heilen, wenn neben der Ödembeseitigung auch die Varizen, seien es primäre oder sekundäre, entfernt werden. Die Ödeme gehen damit so weit zurück, als sie nicht durch Insuffizienz der tiefen Klappen bedingt sind.

Auf jeden Fall tritt nach guter Durchführung der Varizeninjektion eher eine Besserung und nicht eine Zunahme der Ödeme auf.

Die verschiedenen Tests zur Bestimmung der Strömung im postthrombotischen Bein sind nach einiger Erfahrung nur selten nötig und lassen die Frage, ob eine Varizeninjektion durchgeführt werden darf, nicht sicherer entscheiden als eine bloße Inspektion.

Zur Technik der Varizeninjektion seien kurz diejenigen wichtigsten Hinweise wiederholt, die erfahrungsgemäß immer wieder mißachtet werden: Das Bein muß nach jeder Injektion vom Fuß her mit mindestens zwei 5 m langen elastischen Varidress-Binden straff eingebunden werden. Unserer Ansicht nach ist eine Injektion ohne zusätzlichen Kompressionsverband falsch und ergibt niemals gute Resultate. Der Verband muß so straff angezogen werden, daß die Zehen leicht blau anlaufen. Er kann deshalb für die Nacht meistens nicht belassen werden, da er sonst die arterielle Zirkulation unterbindet. Tagsüber hingegen, wenn der Patient auf den Beinen ist und sich immer wieder bewegt, ist eine Beeinträchtigung der arteriellen Zirkulation nicht zu befürchten. Das Anlegen eines solchen Verbandes ist mit der Nylon-elastischen Binde*) viel besser möglich als mit gummihaltigen elastischen Binden. Nur wenn zugleich eine schwere arterielle Schädigung vorhanden ist, muß die Kompression etwas lockerer angelegt werden.

Die Air-block-Technik (5) haben wir nun bei 155 000 Injektionen immer in der gleichen Weise durchgeführt. Obwohl diese Methode der seit jeher erhobenen Forderung, bei der intravenösen Injektion jede Lufteinspritzung wegen der Gefahr einer Luftembolie streng zu vermeiden, widerspricht, ist sie ein außerordentlich gutes Hilfsmittel zur Steigerung der Wirksamkeit und Vereinfachung der Verödungsinjektion. Durch den Air-block wird die Verdünnung des Injektionsmittels in der Vene durch das Blut für kurze Zeit verhindert und so das Verödungsmittel möglichst konzentriert in Kontakt mit der Venenintima gebracht. Die Air-block-Technik hat sich als völlig gefahrlos erwiesen und wird bei jeder einzelnen Injektion benützt. Dadurch wird auf das blutfreie Gefäß eine stärkere Verödungsreaktion ausgeübt. Selbst wenn bei einem Patienten 4—10 kleinere Injektionen in einer Konsultation vorgenommen werden, und dabei vor jeder Injektion ½ ccm Luft eingespritzt wird, also manchmal insgesamt 2—5 ccm, haben wir niemals den geringsten Schaden beobachtet.

Bei der Verödung kleiner, oberflächlich gelegener Venen sieht man bei der Air-block-Technik Luftbläschen durch jedes einzelne Varizenästchen durchperlen und ist damit sicher, daß die Nadel gut intravenös liegt. Bei paravenöser Lage der Nadel wird das subkutane Gewebe durch die Luft aufgetrieben, was ebenfalls einen Hinweis für die unrichtige Lage der Nadel ergibt. Der Air-block erfüllt so das Bedürfnis, die Venen mit dem unverdünnten Verödungsmittel in Kontakt zu bringen und hat zugleich den Vorteil, die Injektion sicher intravenös und einfacher zu gestalten, einfacher als mit Abschnüren oder Leermassieren des Varizenstranges. Paravenöse Injektionen können eher vermieden werden, weil die vor dem Verödungsmittel injizierte Luft bei paravenöser Applikation unter der Haut ein Emphysem erzeugt, das sofort sichtbar wird und den schlechten Sitz der Nadel anzeigt. Damit ist es auch möglich, die Dosis des Verödungsmittels auf die Hälfte bis auf ein Drittel herabzusetzen.

Inzision des intravarikösen Hämatoms

Auch die Inzision des intravarikösen Hämatoms nach Varizenverödung und bei Varikothrombose wird immer noch in der gleichen Weise durchgeführt. Sie sei nochmals kurz geschildert:

Bei etwa 5—10% aller Verödungen kann sich eine fluktuierende, manchmal schmerzhafte Induration und Rötung entlang des injizierten Varizenstranges bilden, das intravariköse Hämatom. Die Verödung hat nicht in der ganzen Länge zur Verklebung der Venenwand geführt. In einem infolge der Injektion von der übrigen Zirkulation abgeschlossenen Gefäßstück ist sirupös eingedicktes Blut vorhanden, ähnlich wie bei einer akuten oberflächlichen Thrombose. Dieses Hämatom resorbiert sich langsam, manchmal erst nach 3—6 Monaten und kann längere Zeit Schmerzen verursachen, oft stärker als bei normaler Reaktion. Vor allen Dingen bleibt an seiner Stelle meistens eine Pigmentation zurück, die verhindert werden kann, wenn dieses Hämatom früh genug entleert wird. Der Befund eines intravarikösen Hämatoms ist durch Nachweis der Fluktuation beim Tasten zu erbringen und ist meistens 4—10 Tage nach der Varizeninjektion am deutlichsten. Diese Hämatome werden ähnlich wie eine oberflächliche Thrombose mit schmalem, spitzem Skalpell inzidiert und die darin enthaltenen z. T. geronne-

*) Rhena/Varidress-Binden, Internat. Verbandstoff-Fabrik, Schaffhausen (Vertrieb in Deutschland: Apotheke Weibel, Jestetten, Baden) und Durolast-Binden, Verbandstoff-Fabrik Lohmann KG, Fahr/Rhein.

Abb. 4: Gilette-*Martin* (Form E), *Swann Morton II* oder *Bard-Parker*-Skalpelle, die, sehr scharf und spitz geschliffen, bei der rasch durchgeführten Inzision nicht mehr schmerzen als eine Injektion mit feiner Nadel. Die Skalpelle werden nach jeder 2.—3. Inzision gewechselt, da sie nach mehrmaligem Sterilisieren gewöhnlich ihre Schärfe verlieren. Wir brauchen sie für die rasche Stichinzision immer ohne Klingenhalter.

nen und sirupös veränderten Blutmassen entleert. Diese Inzision verursacht nicht mehr Schmerzen als der Einstich mit einer Injektionsnadel. Hingegen kann die Expression des Hämatoms schmerzhaft sein. Dann tritt aber eine augenblickliche Schmerzstillung ein. Bei etwa 9500 solcher Inzisionen hat sich bis jetzt noch nie ein Zwischenfall ereignet. Die Befürchtung, daß man durch den starken seitlichen Druck Koagula in die Blutbahn treiben und Embolien erzeugen könnte, ist nicht berechtigt. Zur Vermeidung einer Infektion der Inzisionsstelle wird für 5 Tage ein Porelastverband angelegt. Dann ist die kleine Stichwunde geheilt. Diese Hämatomentleerung nach Verödungsinjektion ist ebenso wichtig, wie die Inzision bei oberflächlicher Thrombose und gehört unbedingt zu einer guten Verödungstherapie.

Unserer Ansicht nach sollte keine Verödungstherapie durchgeführt werden, ohne daß auch die Inzision des intravarikösen Hämatoms, wo es vorhanden ist, ähnlich wie bei der oberflächlichen Thrombose, vorgenommen wird. Dann erhält man erst kosmetisch gute Resultate. Auch die so seltene bakterielle Varikothrombose kann auf dieselbe Weise inzidiert werden. Es wird dadurch sofort Beschwerdefreiheit und Entfieberung erreicht.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei der Varizenverödungstherapie sind möglich:

1. Allzu starke Reaktion, evtl. mit Temperaturanstieg.
2. Nekrose oder stark schmerzhafte Reizung bei paravenöser Injektion.
3. Tiefe Thrombose.
4. Emboliegefahr.

Zu 1. Allzu starke Reaktionen sind immer wieder möglich und lassen sich nicht ganz sicher vermeiden, weil die Empfindlichkeit auf die Verödungsinjektion von Patient zu Patient und je nach Lokalisation der Varizen verschieden sein kann. Mit dem Anlegen eines guten Kompressionsverbandes tritt eine übermäßig starke Reaktion sehr selten auf, etwa bei einer von 500—1000 Injektionen. Diese starken Reaktionen können mit der Inzision sofort gebessert werden, und mit einer Butazolidininjektion tritt in 2—3 Stunden Beschwerdefreiheit ein. Wichtig ist in allen diesen Fällen, den Kompressionsverband noch straffer anzulegen, und eventuell einen Dauerkompressionsverband für 2—3 Tage mit Porelast oder Poropan *Lohmann* durchzuführen.

Zu 2. Nekrosen können bei allen Verödungsmitteln nach paravenöser Injektion auftreten. Mit der 2%igen Olvidestal-Lösung sind sie beinahe ausgeschlossen, mit höheren Konzentrationen dann möglich, wenn große Mengen paravenös gespritzt worden sind. Es ist wichtig, daß bei Varizenverödungen in geschädigtem, besonders stark pigmentiertem Gewebe nur die schwächere Lösung (2%ig) injiziert wird, um Nekrosen möglichst zu verhüten.

Zu 3. Tiefe Thrombosen nach Injektionstherapie lassen sich mit Sicherheit vermeiden, wenn

a) immer nur kleine Mengen verwendet werden (0,3 bis 0,6 ccm),

b) der Patient niemals nach der Injektion liegenbleibt, sondern seine übliche Arbeit genau wie vorher weiterführt. Erst wenn bei einer zu starken Reizung der Patient für Wochen Bettruhe einhält, kann die chemische Entzündung von oberflächlichen Venen in die Tiefe weiterwandern und zu einer tiefen Thrombose mit ihren Spätfolgen führen.

Zu 4. Eine Emboliegefahr besteht praktisch nicht. Ich habe bis jetzt bei 180 000 Injektionen 3 sehr leichte Embolien gesehen, die nicht unbedingt sicher mit der Injektionstherapie zusammenhingen. Auch hier wieder ist die richtig durchgeführte Injektion außerordentlich wichtig: Einspritzung am horizontal gelagerten Bein, kleine Mengen des Verödungsmittels, Kompressionsverband, niemals Bettruhe!!

Schrifttum: 1. Biegeleisen, H. J.: End results of Surgery for varicose veins, 28 year Study of 200 cases. N. Y. St. J. Med., 60 (1960), Nr. 15. — 2. Gerson, L.: Quelques Recherches sur le traitement des varices pratiquées dans un service de Dermato-Syphiligraphie. Bull. Soç. franç. Derm. Syph. (1953), S. 1481. — 3. Grellety-Bosviel, J. P.: Contribution au traitement des grandes insuffisances variqueuses et de leurs complications par une méthode de sclérose en un seul temps. Vezin R. Paris XIVe. Diss. (1959). — 4. Grellety-Bosviel, J. P.: Traitement sclérosant en une seule séance des Saphènes variqueuses. Feuillets méd. Paris 24 (1957). — 5. Sigg, K.: Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Heidelberg, Springer Verlag (1958). — 6. Sigg, K.: Die Verödungsbehandlung der Varizen. Almanach für die ärztliche Fortbildung (1958), S. 27. — 7. Schuhmachers-Brendler Frau R.: Vardax, ein neues Mittel zur Varizenverödung. Münch. med. Wschr. (1960), S. 1403.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. Sigg, Binningen/Basel, Hauptstr. 63, und Dr. med. E. Imhoff, Kantonspital, Liestal.

DK 616.147.3 - 007.64 - 085

LEBENSBILD

Ambroise Paré

von ERNST SCHARIZER

Zusammenfassung: *Ambroise Paré* (1510—1590) zählte zu jenen großen Arztpersönlichkeiten am Beginn der Neuzeit, die mit ihrem Werk die Entwicklung der abendländischen Medizin wegbereitend beeinflußten. Seine „Fünf Bücher der Chirurgie" waren — nach unverdienter Pause — durch Jahrhunderte Lehrbuch an vielen Universitäten, seine anatomischen, unfallchirurgischen und geburtshilflichen Schriften sind voll von neuen Ideen oder brachten alte, vergessene Verfahren zu frischem Ansehen. Sein Auftreten wurde zur Zeit des Sonnenkönigs Vorbild für zahllose Ärzte. Dieser königliche Leibarzt war ein großer Mensch.

Summary: *Ambroise Paré* (1510—1590) was one of the great physicians of the beginning of the modern era whose work has influenced the development of occidental medicine. His "Five Books of Surgery" were, with some unmerited interruptions, textbooks in many universities for centuries. His publications on anatomy, accident surgery and obstetrics were full of new ideas or brought a fresh viewpoint to old, forgotten methods. His appearance became a model for countless doctors in the time of Louis XIVth. This royal physician was a very great man.

Résumé: Ambroise Paré. *Ambroise Paré* (1510 à 1590) était du nombre de ces éminentes personnalités médicales du début des Temps Modernes, dont l'œuvre ouvrit la voie à l'évolution de la médecine occidentale. Ses « Cinq livres de Chirurgie » furent — après une interruption imméritée — durant des siècles le traité de nombreuses universités; ses ouvrages d'anatomie, de chirurgie des accidents et d'obstétrique regorgent d'idées nouvelles ou remirent à la mode de vieux procédés tombés en désuétude. Il fut, à l'époque du Roi Soleil, une modèle pour d'innombrables médecins. Ce médecin personnel du roi fut une grande figure humaine.

Im östlichen Frankreich liegt, nahe dem Städtchen Laval (Mayenne), das Dorf Bourg-Hersent. Dort wurde im Jahre 1510 einem ehrsamen Barbier ein Sohn geboren, der kraft seines Geistes zum Reformator der bis dahin so vernachlässigten und verachteten Chirurgie werden und durch die Gewalt seiner Persönlichkeit dem Stand der Chirurgen zu einem vorher nie gekannten Ansehen verhelfen sollte.

Über Kindheit und Jugend *Ambroise Parés* wissen wir nicht viel. Sein Schulunterricht war wohl recht mäßig, denn bitter beklagte er es später, daß er nur wenig, vor allem aber weder Latein noch Griechisch gelernt habe. Doch der königliche Dichter *Johann Auratus* rühmte dem 7j. Knaben nach, er habe sich bereits mit der Heilkräuterkunde beschäftigt. Er ergriff dann den Beruf des Vaters — zwei seiner Brüder wurden ebenfalls Chirurgen und eine Schwester heiratete einen Barbier — und verbrachte seine Lehrzeit, die in ihrem äußeren Ablauf der eines Lehrlings in irgendeinem anderen Gewerbe glich, in Vitré und seit 1529 in Paris, wo er im Hôtel Dieu drei Jahre lang als „compagnon chirurgien" arbeiten durfte. Hier mußte er zuerst Bärte stutzen, frisieren, Lanzetten anfertigen und seinem Herrn beim Verbinden einfacher Wunden helfen, bevor er seine ersten größeren Operationen machen durfte. Sprachkundige Freunde halfen ihm nun beim Lesen der Werke griechischer und römischer Ärzte. Hier schulte er Blick und Wissen an den vielen Patienten, hier erwarb er sich endlich durch das Zergliedern mehrerer Leichen die Grundlagen seiner später so ausgezeichneten und umfassenden anatomischen Kenntnisse.

1537, gerade 27 Jahre alt, trat er nach Beendigung seiner Lehre in das Heer des Herrn *von Montijeau*, des Befehlshabers der französischen Fußtruppen, als Feldchirurg ein. Es ging nach Oberitalien gegen die Spanier des Kaisers *Karl V.* (1500 bis 1558). Ende Oktober 1537, als es nach einem schweren Gefecht am Paß von Susa zahlreiche Verwundete zu versorgen galt, machte er seine erste umstürzende Entdeckung. Er schrieb später selbst darüber:

„Ich war damals noch ein rechter Grünschnabel und hatte noch nicht einmal gesehen, wie man frische Schußwunden behandelte. Zwar hatte ich in dem Buche des (Italieners) *Giovanni Da Vigo* (gest. um 1520) gelesen, daß die durch Feuerwaffen hervorgerufenen Wunden durch das Pulver vergiftet seien, und daß man sie deshalb zu ihrer Heilung mit siedendem Holunderöl, dem etwas Theriak zugesetzt sei, ausgießen solle; ich konnte mir denken, daß diese Prozedur ungeheure Schmerzen verursache, und gab daher zunächst acht, ob denn meine älteren Kollegen nach dieser Vorschrift handelten. Als ich nun sah, daß diese das Öl so kochend wie möglich mit Scharpie und Haarseil in die Wunde brachten, faßte ich Mut und tat desgleichen. Aber bei

A. Paré

(Aus dem Institut für Geschichte der Medizin an der Universität Wien)

der Menge der Verwundeten ging mir das Öl aus, notgedrungen legte ich nur ein Digestivum auf die Wunden, welches aus Eigelb, Rosen- und Terpentinöl angefertigt war. In der Nacht fand ich keinen Schlaf, da ich besorgt war, die Verwundeten, bei denen ich das kochende Öl nicht hatte anwenden können, wären durch das Pulver vergiftet und getötet. Ich erhob mich daher bei Morgengrauen, um nach ihnen zu sehen. Zu meiner großen Überraschung fand ich aber die, bei denen ich nur das Digestivum aufgelegt hatte, frisch, ohne besondere Schmerzen, die Wunden frei von Entzündung und Eiterung, die anderen aber, bei denen ich nach Vorschrift das siedende Öl angewandt hatte, fieberten stark und klagten über rasende Schmerzen. Die Umgebung der Wunden aber war bei ihnen stark gerötet und geschwollen. Da beschloß ich, niemals mehr die armen Schußverletzten zu brennen."

Ein glücklicher Zufall verhalf ihm also zur ersten Großtat seines Lebens: In diesem Feldzug führte er auch die erste überlieferte Exartikulation eines Armes im Ellbogengelenk aus.

Vom Krieg glücklich heimgekehrt, machte er sein Examen als Barbier, heiratete *Jeanne Macelin,* die ihm im Laufe der Jahre neun Kinder schenkte und ging als wohlbestallter Barbier seinem Gewerbe nach. Doch schon 1542 trat er wieder in die Kriegsdienste des Vicomte *René de Rohan* (gest. 1552), dessen treuer Begleiter er in den nächsten zehn Jahren blieb. Er entwickelte eine ausgebreitete Tätigkeit, hatte Glück mit all seinen Heilungen, versorgte die schweren Kriegswunden manches Fürsten und Edelmannes und gewann das Vertrauen der ungezählten namenlosen Soldaten. Keiner war so schwer verletzt, daß er nicht doch alles an ihm versuchte. Als er einmal sah, wie ein durch zwölf Degenstiche Verwundeter bereits ins Massengrab geworfen werden sollte, obwohl er noch lebte, nahm er ihn zu sich, wurde sein Arzt, Chirurg, Apotheker und Koch und erlebte die Freude, ihn durchzubringen. Eine Geldsammlung der darüber hochbeglückten Kameraden war der Ausdruck ihrer Dankbarkeit.

In den Pausen zwischen den Feldzügen war *Paré* dauernd an seiner Fortbildung interessiert. 1545 veröffentlichte er auf Zureden des Anatomen *Jacques Dubois* (*Sylvius,* [1478—1555]), dessen Prosektor er neben *Andreas Vesal* (1514/15—1564) war und in dessen Haus er verkehren durfte, als erstes Buch seine Erfahrungen über die Behandlung der Schußverletzungen. Da er die klassischen Sprachen der Antike nicht beherrschte, schrieb er es französisch, was zu seiner Verbreitung wesentlich beitrug. Es erregte ungeheures Aufsehen und wurde zum Begleiter jedes ins Feld ziehenden Chirurgen.

1550 gab er ein anatomisches Büchlein heraus, das auch Vorschriften über die Wendung auf die Füße enthielt. Nach durchgeführter Drehung sollten tote wie lebende Kinder bei gleichzeitigem Druck auf den Leib und Mithilfe durch die Bauchpresse, wenn die Natur nicht von selbst wirken sollte, extrahiert werden. Über die Entwicklung des Kopfes wurde nichts gesagt. Hier gab *Paré* als erster die Technik der Wendung auf die Füße an, was von umstürzendem Einfluß auf die Geburtshilfe werden sollte. Als Indikation galten ihm neben dem intrauterinen Fruchttod — da das tote Kind eine große Gefahr für das Leben der Mutter darstelle — auch starke Blutungen bei „Vorausgehen der Plazenta".

Bereits 1551 wurde eine Neuauflage seines ersten chirurgischen Buches notwendig, die er dem König widmete. Diesem wurde *Parés* Tüchtigkeit von allen Seiten gerühmt. Als *Rohan* 1552 ermordet wurde, machte deshalb König *Heinrich II.* (reg. 1547—1559), der Gatte *Katharinas von Medici,* ihn zu seinem ordentlichen Chirurgen, eine damals für einen Barbier unerhörte Auszeichnung.

1552, bei der Belagerung von Dammweiler, das am 1. Juli von *Heinrich II.* eingenommen wurde, sollte er den durch eine Kanonenkugel zerschmetterten Unterschenkel eines Edelmannes aus des Heerführers Umgebung abnehmen. Da unterband er die Gefäße, statt, wie es üblich war, den blutenden Stumpf mit dem Glüheisen zu verschorfen. Diese geniale Wiederentdeckung einer seit dem Altertum *(Celsus,* um Chr. Geb.) nicht mehr verwendeten Methode, der Arterienligatur, gab von nun an der Kriegschirurgie ein ganz anderes Aussehen; die armen Verwundeten wurden nicht mehr mit dem Glüheisen gemartet, sondern schonend und so schmerzfrei wie möglich behandelt. *Paré* betonte selbst, daß früher von sechs so grausam Behandelten nur zwei davongekommen seien. In ausführlicher Form beschäftigte er sich auch in den folgenden Jahren mit dem Ersatz verlorener Gliedmaßen, die erdachten Prothesen — die besten seit dem 3. Jahrhundert n. Chr. —, ließ er von einem gewandten Kunstschmied, dem „kleinen Lothringer", anfertigen.

Die Arbeit und die Gefahren rissen nicht ab. Metz wurde von Kaiser *Karl V.* eingeschlossen, es fehlte den Belagerten ein tüchtiger Chirurg. Auf dringendes Ersuchen des Herzogs *Heinrich von Guise,* der die Franzosen befehligte, wurde *Paré* hingesandt und gelangte nach Bestechung eines italienischen Hauptmannes in die Festung. Von Edelleuten wie Soldaten mit Jubel empfangen, hatte er sofort reichlich zu tun und teilte mit den Eingeschlossenen alle Leiden der Belagerung, bis am 26. Dezember 1552 die Befreiungsstunde schlug. Das kaiserliche Heer zog ab, wobei in den Zelten des Feindes eine Fülle halbverhungerter Verwundeter, die nicht mitgenommen werden konnten, zurückblieb. Auf Wunsch seines Herzogs versorgte *Paré* auch diese; dann kehrte er auf einem prächtigen andalusischen Hengst, dem Geschenk seines Kommandanten, heim.

Ein halbes Jahr später wurde er vom König in das vom deutschen Heer belagerte Hesdin gesandt. Da hier die Not weit größer war als früher in Metz und es den Verwundeten an allem fehlte, stimmte der Kriegsrat für die Übergabe. *Parés* Stimme gab dabei den Ausschlag. — Um jedoch das hohe Lösegeld für ihn, den Chirurgen des Königs, zu ersparen, verkleidete er sich als Pfleger eines schwer verwundeten französischen Edelmannes, des Herrn *von Martigues.* Als der siegreiche kaiserliche Feldherr, der *Herzog von Savoyen,* Chirurgen und Ärzte zur Untersuchung dieses hohen Gefangenen sandte, trat ihnen *Paré,* seine Verkleidung vergessend, entgegen. An dem ausgezeichneten Bericht über den Zustand des Verletzten erkannten seine Partner sofort den hervorragenden Chirurgen. Nun wollten ihn die Kaiserlichen gern auf ihre Seite ziehen; es wurden ihm die verlockendsten Angebote gemacht, aber auch gedroht, er jedoch weigerte sich standhaft, den Feinden seines Vaterlandes zu dienen. So wurde er endlich einem Herrn *de Vaudeville* übergeben, der ihm wenig später für die Heilung seines hartnäckigen Unterschenkelgeschwürs die Freiheit schenkte.

Sein stetig steigender Ruf weckte natürlich auch seinen Ehrgeiz. Er wollte nicht mehr länger bloß Barbier sein, er wollte wirkliches Mitglied der (um 1260 gegründeten) exklusiven Gesellschaft der Chirurgen, des „Collège de St. Côme", werden. Aber er beherrschte nicht die lateinische Sprache. Mit Hilfe guter Freunde und Unterstützung des Königs erreichte er doch sein Ziel unter Nachsicht mehrerer Formalitäten. Am 17. Dezember 1554 wurde er Magister der Chirurgie.

1559 fiel sein Gönner *Heinrich II.* auf einem Festturnier anläßlich der Vermählung seiner Tochter *Elisabeth* mit *Philipp II.* von Spanien (reg. 1555—1598). Ein Lanzenstich seines

Freundes und Günstlings *Montmorency* hatte ihn in das linke Auge getroffen. Alle Fürsorge der Chirurgen, zu denen auch der große Anatom *Andreas Vesal* gehörte, blieben umsonst. Sein Nachfolger *Franz II.* bestätigte *Paré* als Leibarzt. Als er jedoch schon nach wenigen Monaten (1560) starb, streuten dessen Neider das Gerücht aus, er habe dem König Gift ins Ohr geträufelt. Doch der neue Herrscher, *Karl IX.* (reg. 1560 bis 1574) — seine Schwäche führte zur schrecklichen Bartholomäusnacht (24. August 1572) —, bedachte sich keinen Augenblick; er beließ *Paré* nicht nur in seinem Rang, sondern machte ihn am 1. Jänner 1562 zum „premier chirurgien du Roi", eine Stellung, die er bis an sein Lebensende bekleidete.

Wechselvoll blieb sein Leben auch weiterhin. Bald weilte er auf Schlachtfeldern, vor oder in belagerten Städten, dann begleitete er den König auf weiten Reisen, wobei er 1564 an der Pest erkrankte, bald ging er in Paris seiner umfangreichen Praxis nach, die ihn zum reichen Mann machte. Er wollte noch erreichen, daß sein Votum allein über die Zuerkennung des Titels eines Chirurgen entscheiden sollte; aber alle Bemühungen scheiterten diesmal am Widerstand der Medizinischen Fakultät von Paris und dem der Chirurgen selbst.

1561 erschien sein Werk über die Anatomie des menschlichen Körpers, dessen Illustrationen er mit Genehmigung *Vesals* dessen großem Buch entnommen hatte. Zu gleicher Zeit wurde seine Schrift über die Kopfverletzungen bekannt, in der er eine ganze Reihe neuer Instrumente, vor allem Trepane und Schabeisen, anführte. *Paré* vertrat einen sehr operationsfreudigen Standpunkt, jede Fissur wurde erweitert; zu ihrer sicheren Diagnose strich man damals wie auch im Altertum Tinte auf den bloßgelegten Knochen. *Paré* kannte auch die isolierte Fraktur der inneren Knochentafel des Schädels.

Im gleichen Jahr zerschmetterte ihm der Hufschlag eines Pferdes den rechten Unterschenkel knapp oberhalb der Knöchel, wodurch er drei Monate lang ans Krankenlager gefesselt wurde. An seinen eigenen Wunden beobachtete er, daß Ruß eine reinigende Wirkung auf stark absondernde Granulationen habe. Ein dauernder Schaden dieses Unfalles blieb nicht zurück. Er gab aber in dieser Zeit erzwungener Muße nicht nur genau auf seinen Körper acht, sondern faßte auch den Plan zu zahlreichen weiteren Schriften, die im Laufe der nächsten zehn Jahre erschienen, darunter eine über die von ihm überstandene Pest sowie die Blattern und die 1568 in Paris epidemieartig aufgetretenen Röteln. Eine kurze Beschreibung der Lepra schloß dieses Büchlein ab.

1569 reiste er auf Befehl des Königs zum *Marquis de Hevré*, der seit sieben Monaten an einer verjauchten Oberschenkelschußwunde dahinsiechte. Nach sechs Wochen glücklicher Kur ging der Patient bereits auf Krücken, nach zwei Monaten war er geheilt. Durch die Städte Flanderns, einem Triumphzug gleich, mit Ansprachen und Festmählern geehrt, kehrte *Paré* nach Paris zurück. Hier vollendete er nun sein Hauptwerk, die „Fünf Bücher der Chirurgie".

Karl IX. starb 1574 an Tuberkulose. Sein Nachfolger *Heinrich III.* (reg. 1574—1589) ernannte *Paré* sogar zu seinem „Conseiller". 1575 vollendete er die Gesamtausgabe seiner Werke, die Sammlung aller Schriften, die er in dreißig Jahren aus dem gesamten Gebiet der Chirurgie veröffentlicht hatte. Leider durfte die Freude *Parés* gerade bei Vollendung seines stolzen Lebenswerkes, einer prachtvollen Folioausgabe, die neben einer erschöpfenden Übersicht über die Lehren der Ärzte des Altertums sowie die chirurgischen Schriften des Mittelalters und seiner Zeit alle seine eigenen reichen Erfahrungen enthielt, nicht ungetrübt sein. Die Medizinische Fakultät von Paris, die bis dahin die Einzelschriften ohne Vorbehalt hatte drucken lassen, erhob jetzt erregten Einspruch gegen den ohne ihre Erlaubnis erfolgten Druck der Gesamtausgabe, sie verlangte die Vernichtung des entgegen dem Brauch in der Landessprache verfaßten Werkes, sie sprach von zahlreichen Plagiaten des „schamlosen und unwissenden" Autors an zeitgenössischen Schriftstellern. Er als Chirurg verstünde außerdem doch nichts vom Fieber, in seinen geburtshilflichen Schriften habe er unzüchtige Dinge beschrieben. Die Beschwerde ging ans Parlament; viele und einflußreiche Kreise, darunter die eigenen Berufsgenossen, schlossen sich diesem Kesseltreiben an. Die Verteidigungsschrift *Parés* blieb uns erhalten. Sie übte in aller Ruhe und sehr geschickt vernichtende Kritik an den lächerlichen Beschuldigungen seiner Gegner. Über den Ausgang des Prozesses wird nichts überliefert, aber er muß wohl für *Paré* günstig gewesen sein; denn sein Gesamtwerk fand reißenden Absatz. Wahrscheinlich hatte der König selbst seine Hand über ihn gehalten.

Als *Paré* 63 Jahre alt war, starb seine treue Lebensgefährtin. Wenige Monate später heiratete er zum zweiten Mal; *Jacqueline Rousselet* wurde seine Frau, die ihm noch weitere sechs Kinder schenkte.

Angriffe und Anfeindungen blieben *Paré* auch weiterhin nicht erspart. 1582 trat er gegen den Aberglauben auf, der in Mumien und pulverisiertem Einhorn wirksame — und sehr teure — Heilmittel sah, und wies ihre Wirkungslosigkeit nach. 1585 verfaßte er gegen neue Angriffe seine großartige Apologie mit der Beschreibung seiner Reisen und Feldzüge in ausgezeichnetem Französisch. Dieses sein wissenschaftliches Testament faßte nochmals zusammen, was er erlebt, wofür er ein Leben lang gestritten hatte.

Kurz vor seinem Tod machte der Greis alle Not des Bürgerkrieges mit, der nach der Erdolchung des Königs *Heinrich III.* (mit ihm erlosch das französische Königshaus der *Valois*) durch *Jacques Clement* ausgebrochen war. Paris wurde von *Heinrich IV.* (von Navarra, reg. 1589—1610) — der 1598 im Edikt von Nantes den Hugenotten Glaubensfreiheit gab — belagert. Da flehte er im Namen der hungernden Mitbürger an der Pforte von Saint Michel, vor seinem Haus, den Erzbischof an, allen Leiden durch die Übergabe ein Ende zu setzen und dem Volk den Frieden zu schenken. Am 20. Dezember 1590 starb er, 80 Jahre alt, „Chirurg des Königs, ein gelehrter Mann, einer der ersten seiner Kunst". In der Kirche Saint-André-des-Arts in Paris wurde er begraben.

Wenn *Paré* auch die Ansichten seiner beruflichen Vorfahren hoch achtete — blieb er doch vielfach, was Wässerchen und Dämpfe aller Art betraf, sein Leben lang im medizinischen Aberglauben des ausgehenden Mittelalters befangen —, so scheute er sich doch nicht, eigenen reichen Erfahrungen Ausdruck zu geben und auf bisher unbetretenen Wegen Neuland seiner Kunst zu erschließen. Stets strebte sein erfinderischer Geist, der medizinischen Renaissance des 16. Jahrhunderts entsprechend, über alles bisher Gebräuchliche hinaus. Niemand vor ihm hatte für die Entwicklung der Chirurgie so viel getan, niemand so praktisch, so erfinderisch, so reich an Hilfsmitteln sich mit ihr beschäftigt.

Die Versorgung der Schußverletzungen und aller anderen Wunden wurde durch ihn revolutioniert; denn bisher hatte der Hospitalbrand, den er hervorragend beschrieb, zahllose Opfer gefordert. Die Amputation im Gesunden mit nachfolgender Ligatur der Gefäße an der Stumpffläche statt der bisher

üblichen Absetzung im Gangränösen war ein ungeheurer Fortschritt. — Die Behandlung der Frakturen und Luxationen wurde durch ihn wesentlich vereinfacht. Dringend warnte er vor zu großer Gewaltanwendung bei der Einrichtung von Knochenbrüchen, um allzuviel an Schmerzen und sekundären Schäden vor allem Infektionen bei offenen Frakturen, ferner Lähmungen und Gangrän zu vermeiden. Er kannte den Grünholzbruch der kindlichen Röhrenknochen, den Schenkelhalsbruch diagnostizierte er als erster; vor ihm war diese Verletzung mit den Hüftverrenkungen verwechselt worden. Zur Vermeidung des Dekubitus an den Gliedmaßen empfahl er ringförmige Unterlagen unter Kreuz- und Fersengegend. Mehrere Schienenkonstruktionen sollten die Lagerung gebrochener Extremitäten erleichtern und sicherer gestalten. Den Flaschenzug hielt er gegenüber dem üblichen Schraubenzug als Extensionsgerät für viel schonender. Die von der Zimmerdecke (jetzt vom Bettgalgen) herabhängende Schlinge zur leichteren Umlagerung eines Kranken stammt von ihm.

Imprimierte Nasenbeinfrakturen richtete er auf und hielt sie dann mit in die Nase eingeführten Röhrchen, die an der Nachthaube befestigt waren. Er glaubte, daß Lähmungen bei Wirbelbrüchen durch rasche operative Freilegung beseitigt werden könnten; den Eingriff selbst hat er aber nicht gewagt. Den traumatischen Gibbus trennte er klar von dem aus anderen Ursachen entstandenen. Bei imprimierten Rippenfrakturen bestrich er sich die Handflächen mit Leim und versuchte, an der Brustwand haftend, durch Zug und von einem Hustenstoß unterstützt, die gebrochene Rippe zu heben, ein Verfahren, das schon *Lanfranchi* angegeben hatte. Das Empyem als Folge einer Lungenverletzung kannte er gut. Daß Schlüsselbeinfrakturen in allen Arten von Verbänden nur schwer zu halten sind, war ihm wohl bekannt.

Die Entstehung angeborener Luxationen führte er auf zu flache Pfannen und zu lockere Kapselbänder zurück. Mehrfach habe er Patienten gesehen, die ihre wiederholt aufgetretene Schulterverrenkung selbst einrichten konnten. Zur Beseitigung der Muskelatrophie nach Verletzungen empfahl er systematische Übungen neben vorsichtig zu gebrauchenden Bädern und täglich zu wechselnden, mild reizenden Pflastern.

Den Steinschnitt übte er nicht selbst aus und zur Radikaloperation der Hernien, die damals meist von Sterilität gefolgt war, glaubte er nicht raten zu dürfen. Bruchbänder schienen ihm auch ausreichend. Nur beim eingeklemmten Bruch operierte er vorsichtig über einer Hohlsonde. Den Szirrhus der Prostata kannte er gut. — In der Plastik der Lippen- und Gaumendefekte war er Meister, er kannte den Ersatz der Nase aus dem Arm; doch glaubte er, entsprechende Prothesen aus Silber oder Gold zum Verschluß von Gaumenspalten seien ebenso wirksam wie die Operation. Die Tracheotomie hat er anscheinend vorgenommen. Zahlreiche Instrumente verbesserte er oder schuf er neu.

Die Geburtshilfe bereicherte er um die Wendung auf die Füße. Er brachte überhaupt die Stellung der Ärzte gegenüber den Hebammen in diesem Fach wieder zu Ansehen. Den Kaiserschnitt, von *Jakob Nufer* um 1500 anscheinend zuerst an der Lebenden vorgenommen, hat er an der Toten geübt und zweimal an der Lebenden von seinem Schüler *Guillemeau*, allerdings unglücklich, anwenden lassen. Den von *Soran* (2. Jh. n. Chr.) gebrauchten, dann vergessenen Vaginalspiegel verwendete auch er. In seiner zweiten geburtshilflichen Schrift sammelte er alle Lehren seiner Zeit über dieses Fach, wobei er jedoch bereits von den Hippokratikern vertretene Ansichten, z. B. über den aktiven Geburtsbeginn durch das Kind wegen Mangel an Nahrung, die längst verworfen worden waren, neuerdings vertrat. Er war der erste, der die fehlenden Kindesbewegungen diagnostisch für den Fruchttod verwertete.

Der sichere Diagnostiker suchte immer seine Kenntnisse zu erweitern. In der Verteidigung seiner Ansichten war er ruhig, niemals ausfallend, sondern traf besonnen und geschickt mit seinem Witz den Gegner. Seine Schriften wurden mit den Jahren immer vollendeter, sie umfassen, obwohl ungleich an Wert, doch alles, was die damalige Chirurgie wußte und lehrte.

Von tiefem Gottesglauben erfüllt, betonte er stets, daß seine aufrichtige Nächstenliebe ihn in jedem, ob hoch oder niedrig, ob Freund oder Feind, nur den Hilfe suchenden Mitmenschen erblicken ließ. Aufrecht und stolz auf sein erworbenes Wissen und Können war er liebenswürdig gegen jedermann. In der Gewalt seiner inneren Überzeugung, im kleinen nachgebend, im großen seinen Standpunkt wahrend, steht er als überragende Persönlichkeit vor uns. Sein Wahlspruch lautete: „Ich verband ihn, Gott heilte ihn!"

Seltsamerweise reichte sein Einfluß aber nicht über seine nächsten Schüler, deren bedeutendster *Jacques Guillemeau* (1550—1630) war, hinaus. Er wurde sogar in Frankreich schnell vergessen; die Chirurgie sank wieder zum Handwerk herab. Erst über ein Jahrhundert später, während der Feldzüge des Sonnenkönigs, wurde sein Name zum Leitstern der französischen Kriegschirurgie und sein Werk zum Vorbild für alle Chirurgen der damaligen Zeit.

Schrifttum: Brunn, W. v.: Kurze Geschichte der Chirurgie. Berlin, Springer (1928). — Fasbender, H.: Geschichte der Geburtshilfe. Jena, Fischer (1906). — Haberling, W.: Dtsch. med. Wschr. (1911), Nr. 1. — Haberling, W.: Chirurg, 2 (1930), S. 378. — Lejeune, F.: Leitfaden zur Geschichte der Medizin. Leipzig, Thieme (1943). — — Penard, L.: Ambroise Paré. Versailles, Aubert (1874). — Singer, D. W.: Selections from the works of Ambroise Paré. London, John Bale Ltd. (1924).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. Scharizer, Mannheim, Erzbergerstr. 10.

DK 92 Paré, Ambroise

AUSSPRACHE

Aus der Chirurg. Universitätsklinik und Poliklinik Halle/S. (Direktor: Prof. Dr. med. habil. *F. Mörl*)

Die Häufigkeit des Krebses beim Diabetes mellitus

Schlußwort zur Entgegnung von *H. Grosse*, Münch. med. Wschr. 102 (1960), Nr. 51, S. 2562

von H. ROCKSTROH und H. SCHRÖTER

Zusammenfassung: Unter 22 971 Sektionen fanden sich 4142 bösartige Geschwülste (18%). Im Gegensatz hierzu waren bei den Koinzidenzfällen nur 8,8% maligne Tumoren nachweisbar. Nach eigenen, mit mathematischen Methoden erzielten Ergebnissen kann ausgesagt werden, daß bezüglich Krebs und Diabetes eine Dystropie besteht. Die gefundenen Werte wurden nach *Pfaundler-Sehrt* und den graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen von *S. Koller* gesichert. Die von *H. Grosse* angenommene erhöhte Absterbegeschwindigkeit der Diabetiker, die er als Grundlage seiner Berechnungen anführt, stimmt hingegen weder mit dem Schrifttum noch mit unseren eigenen Ermittlungen überein.

Summary: In 22 971 autopsies 4142 malignant tumours (18%) were found. In contrast to this only 8.8% of malignomae were demonstrable in coinciding cases. According to our own results achieved with mathematical methods we may state, that a dystrophy exists between cancer and diabetes. The computed results were checked and confirmed according to *Pfaundler-Sehrt*'s method and the graphic tables for evaluation of statistics. The morbidity speed of diabetics as assumed by *H. Grosse* and which he makes the basis of his calculations is, however, neither confirmed by bibliography nor by our personal investigations and findings.

Résumé: La fréquence du cancer dans le diabère sucré. Parmi 22 971 autopsies se trouvaient 4142 tumeurs malignes (18%). Par contre, dans les cas de coïncidence, on ne décela que 8,8% de tumeurs malignes. D'après des résultats obtenus par les auteurs à l'aide de méthodes mathématiques, on peut dire que, en ce qui concerne le cancer et le diabète, il existe une dystrophie. Les chiffres trouvés ont été confirmés suivant *Pfaundler-Sehrt* et les tableaux graphiques pour l'appréciation de chiffres statistiques suivant *S. Koller*. La vitesse de mortalité accrue des diabétiques supposée par *H. Grosse*, et qu'il signale comme base de ses calculs, ne concorde par contre ni avec la bibliographie, ni avec les résultats personnels des auteurs.

Unter 22 971 Sektionen fanden sich 4142 bösartige Geschwülste. Das entspricht einer Häufigkeit von 18%. Für die Diagnose „maligner Tumor" war der patholog. anatomische Befund maßgebend. Darunter waren 351 Fälle von Diabetes mellitus (1,53%).

Koinzidenz — maligner Tumor und Diabetes — bestand 31mal = 0,14% der Gesamtsektionen. Von 351 Diabetikern hatten also 31 gleichzeitig einen bösartigen Tumor, das sind 8,8%. Damit stehen zwei vergleichbare Größen zur Verfügung:

1. Die Häufigkeit der bösartigen Geschwülste unter den Gesamtsektionen mit 18%.
2. Die Häufigkeit der malignen Tumoren beim Diabetiker mit 8,8%.

Um den Einwand zu widerlegen, daß dieser Unterschied im Zufallsbereich liegen könnte, wurden die gefundenen Werte nach *Pfaundler-Sehrt* und den graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen von *S. Koller* gesichert (s. Tab. 1, Münch. Med. Wschr. 102 (1960), S. 897—901).

Pfaundler und *Sehrt* berechnen die objektive Meßzahl $\underline{s}$, um Syntropie und Dystropie zweier Krankheiten zu beweisen, nach der Formel:

$$\underline{s} = \frac{N \cdot n_{AB}}{n_A \cdot n_B}$$

N ist die Gesamtbeobachtungszahl, n_{AB} sind die Kombinationsfälle, n_A die Karzinomkranken, n_B die Diabetiker.

Damit ergaben sich folgende Zahlen:

$$N = 22\,971$$
$$n_{AB} = 31$$
$$n_A = 4142$$
$$n_B = 351$$
$$\underline{s} = 0{,}49$$

Ist $\underline{s}$ größer als 1, so bedeutet dies Syntropie, ist $\underline{s}$ kleiner als 1, Dystropie (negative Syntropie) und ist $\underline{s}$ gleich 1, zufällige Verteilung. Die neutrale Zone wird von $\underline{s} = 1$ bis $\underline{s} = 0{,}6$ angegeben.

Unser $\underline{s}$ liegt einwandfrei im Bereich der negativen Syntropie. *H. Grosse* bezeichnet mit dieser Methode gefundene Werte nur dann als exakt, „wenn die Sterblichkeit nur einer (oder keiner) der beiden miteinander kombinierten Erkrankungen höher ist als die allgemeine Mortalität. Überschreitet aber die Letalität beider Erkrankungen die allgemeine Mortalität, dann müssen die Kombinationsfälle um so seltener erscheinen, je mehr die Letalität der weniger infausten Erkrankung über die allgemeine Mortalität überwiegt." So sind nach *H. Grosse* die negativen Syntropien für Krebs und Tuberkulose oder Krebs und Silikose durch die erhöhte Absterbegeschwindigkeit der Tuberkulose oder Silikose nur vorgetäuscht. „Ganz analoge Verhältnisse sollen bei den Kombinationen von Krebs und Malaria, Krebs und Arteriosklerose, Krebs und Leberzirrhose, Krebs und Diabetes und anderen vorliegen."

Nach unseren eigenen, mit mathematisch gesicherten Methoden vorgenommenen Resultaten können wir nur aussagen, daß bezüglich Krebs und Diabetes eine gesicherte Dystropie besteht.

Der Altersgipfel unserer Diabetiker liegt im siebenten Lebensjahrzehnt (s. graphische Darstellung Nr. 1, Münch. Med. Wschr. 10 (1960), S. 897—901), während er bei den Fällen mit malignen Tumoren schon im sechsten Jahrzehnt liegt. Außerdem hat sich das durchschnittliche Lebensalter der Diabetiker seit der Einführung des Insulins in die Therapie nach *Joslin* (zit. nach *K. Schöffling* und *R. Graeve*) auf 64,7 Jahre erhöht, womit es nur wenig hinter der allgemeinen mittleren Lebenserwartung, die gegenwärtig etwa 70 Jahre beträgt, zurücksteht.

S. Koller geht in seinen Tafeln bei der Abgrenzung des Zufallsbereiches von der *Gauß*schen Normalverteilung aus und sieht „den dreifachen Wert der mittleren Abweichung als Grenze" an. „... alle Abgrenzungen sind auf einer Überschreitungswahrscheinlichkeit $\varepsilon = 0{,}27\%$ aufgebaut; sie können als Äquivalente zur 3 σ-Grenze der idealen Normalverteilung aufgefaßt werden.

In unserem Falle sind die Beobachtungszahlen

$n_1 = 351$

und $n_2 = 22\,971$

die Häufigkeiten (%) betragen:

$P_1 = 8{,}8$

$P_2 = 18{,}0$

das Verhältnis

$n_2 : n_1 = 65{,}44$

der nach den *Koller*schen Tafeln abgegebene Hilfswert

$P_o - P_u = 7{,}7$

der Endwert

$P_o - P_u = 5{,}5$

Die Differenz $P_2 - P_1$ beträgt 9,2% und ist deutlich größer als der Endwert $P_o - P_u$

Der Unterschied zwischen den beiden Häufigkeiten ist also erheblich größer als der dreifache mittlere Fehler und kann als statistisch gesichert betrachtet werden. Hieraus leitet sich zwangsläufig die geringere Krebshäufigkeit bei Diabetikern als bei Nichtdiabetikern ab. Hingegen erscheint uns die Annahme einer erhöhten Absterbegeschwindigkeit der Diabetiker, die *Grosse* für seine Grundlagen anführt, weder aus dem Schrifttum noch aus unseren eigenen Ermittlungen gesichert.

Anschr. d. Verff.: Oberarzt Dr. med. H. Rockstroh u. Dr. med. H. Schröter, Chirurg. Univ.-Klinik u. Poliklinik, Halle/Saale.

DK 616.379 - 008.64 : 616 - 006.6

FRAGEKASTEN

Frage 42: 64j. Mann wurde am 30. 6. 1960 wegen einer ausgedehnten Polyposis des Rektums und des Colon descendes operiert. Hemiresektion des Deszendens und des Sigmas bis auf einen Stumpf des Rektums. Eine Dünndarmschlinge wurde zwischengelagert und mit dem Rektumstumpf vereinigt. Es wurde ein Anus praeter im Transversum angelegt. In einer späteren Sitzung (am 16. 9. 1960) wurde der Anus praeter geschlossen. Seit dieser Zeit bestehen immer noch dauernde wässerig-schleimige quälende Stuhlentleerungen, sowohl bei Tage wie Nacht (wohl als Folge der fehlenden Stuhleindickung und mangelnden Rückresorption). Bestehen Aussichten, daß dieser Zustand sich noch ändern wird? Welche therapeutischen Vorschläge können gemacht werden?

Antwort: Aus der Anfrage ist nicht zu ersehen, welche **Dünndarmschlinge mit dem Rektum vereinigt** wurde. Die günstigsten Funktionsresultate sind von der Einpflanzung der terminalen Ileumschlinge zu erwarten, wenn auch in diesem Falle eine Formung der Stühle nicht möglich ist. Wird durch sorgfältige Röntgenuntersuchung festgestellt, daß eine höhere Ileumschlinge zum Rektum führt, so ist eine Reoperation erforderlich. In diesem Falle sollte man die Ileorektostomie beseitigen und den Anus praeter am Ende des verbliebenen Dickdarms vorziehen.

Prof. Dr. med. *N. Henning*, Med. Univ.-Klinik, Erlangen, Krankenhausstr. 12

Frage 43: Gibt es für die frühzeitige Erkennung einer akuten Pankreatitis

1. einigermaßen zuverlässige klinische Hinweise, die ohne Laboraufwand faßbar sind? Ich hörte gelegentlich davon, daß die Wangen solcher Kranker eine charakteristische, umschriebene Rotfärbung aufweisen sollen. Ist dieses Symptom bedeutsam?

2. Welche einfacheren Laboruntersuchungen, die auch unter ungünstigen äußeren Umständen relativ rasche Ergebnisse bringen, haben sich bewährt?

Die Frage erscheint um so berechtigter, als man immer wieder von stürmisch verlaufenden Pankreatitis-Fällen mit tödlichem Ausgang hört, während andererseits zahlreiche Veröffentlichungen betonen, daß mit der neuen Ferment-Inhibitions-Behandlung eine wirklich brauchbare Therapie nunmehr ermöglicht sei. So gewinnt die Frühdiagnose im Sektor des praktischen Arztes besondere Wichtigkeit.

Antwort: Zum 1. Punkt der vorstehenden Frage: Es gibt im **klinischen Bild der akuten Pankreasnekrose** (diese war wohl mit „Pankreatitis" gemeint) nach Anamnese und Befund in der Tat sehr bedeutsame diagnostische Hinweise. In den Lehrbüchern wird mit gutem Grund Wert gelegt auf den von Anfang an sehr heftigen Dauerschmerz im Oberbauch mit seiner Ausstrahlung in die linke Schulter. Er übertrifft, bei zunächst weichen Bauchdecken, an Stärke den bei Magengeschwürsdurchbruch üblichen. Sehr bald gesellen sich auch die lehrbuchmäßigen Merkmale eines dynamischen Ileus und dann der Peritonitis hinzu. Doch so lange sollte man mit der Diagnosestellung nicht warten. Die Hauptsache ist: Beizeiten an die Pankreasnekrose denken!

Die gelegentlich tiefrote Gesichtsfarbe ist ein bekanntes und bei keiner anderen akuten Baucherkrankung (der Erwachsenen) gesehenes Zeichen; auch können gleichzeitig blaurote Flecken im Bauch- und Gliedmaßenbereich beobachtet werden. Möglich, daß dieses eigentümliche Bild die Auswirkung einer Kallikrein-Entgleisung ist.

Zum 2. Punkt: Bei Verdacht auf akute Pankreasnekrose sofort auf Harn- oder Blutzucker prüfen! Ein einschlägiger Befund ist ebenso wie starke Leukozytose und Reststickstofferhöhung ein weiterer diagnostischer Hinweis, allerdings auch nicht mehr als das. Dagegen stellt sich schon in den ersten Stunden der Krankheit als nahezu beweiskräftig die sog. Fermententgleisung des Pankreas ein. Am verläßlichsten und auch am einfachsten ist hier der Nachweis von Diastase im Harn; im Blut ist er umständlicher und durchaus nicht stichhaltiger. In Form der *Wohlgemuth*schen Probe ist dieser Nachweis allgemein bekannt und bedarf selbst unter weniger günstigen äußeren Verhältnissen keiner besonderen labormäßigen Voraussetzungen. In längstens einer Stunde, alles in allem, liegt das Ergebnis vor. Die Prüfung auf Lipase- und Trypsinentgleisung erübrigt sich beim akuten Krankheitsgeschehen.

Der Hausarzt braucht sich, ungeachtet ihrer Einfachheit, um diese Diastaseprobe aber nicht zu bemühen. Wenn er bei dem schweren alarmierenden Gesamtbild und entsprechender kurzer Anamnese überhaupt an die akute Pankreasnekrose und ihre rechtzeitige Behandlung denkt, hat er schon großes diagnostisches Verdienst. Er bekräftigt es, indem er den Kranken (oder zumeist: die Kranke) sofort in eine chirurgische Krankenabteilung einweist. Die Pankreasnekrose ist eindeutig ein chirurgisches Leiden, auch wenn wir heute allgemein den Standpunkt vertreten, daß der akute Anfall zunächst, wenn möglich, nicht operiert wird, sondern unblutig und „kausal" mit Trasylol oder mit Panthesin-Hydergin zu behandeln ist. Auch dies ist nur unter klinischen Verhältnissen zu verantworten. Es kommt, wie der Fragesteller mit Recht andeutet, für den Einsatz dieser Behandlung (zusammen mit Schmerzstillung, Infusionen usw.) auf Stunden an.

Prof. Dr. med. *E. Seifert*, Würzburg, Keesburgstr. 45

Buchbesprechungen

Wolfgang Wagner: **Das Sudeck-Syndrom.** 318 S., 64 Abb., 28 Tab., XXIII Kurven, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien—Bonn—Bern, 1960. Preis: Gzln. DM 78,—.

Der Verfasser ist als Schüler *Rieders* und *Remés* ein „Enkel" *Sudecks*. Seine besondere Beziehung zu dem Mann, mit dessen Namen die Gliedmaßendystrophie zu Recht belegt worden ist, kommt schon rein äußerlich dadurch zum Ausdruck, daß er nach einem kurzen historischen Überblick den zwischen 1900 und 1943 abgefaßten Arbeiten *Sudecks* ein eigenes umfangreiches Kapitel gewidmet hat, was besonders zu begrüßen ist. Ihm folgt in einem weiteren Abschnitt eine ausführliche Schrifttumsübersicht, die zahlreiche Veröffentlichungen, geordnet nach dem Erscheinungsjahr, aufweist.

Der 2. Teil des Werkes bringt die Ergebnisse eigener Untersuchungen an 606 Kranken, die in den Jahren 1952 bis 1954 wegen Gliedmaßenfrakturen oder -tuberkulosen an der *Remés*schen Klinik in Behandlung standen. Nur in 1,82% fand sich dabei die „von vornherein krankhafte Verlaufsform", die der II., dystrophischen Phase des Syndroms entspricht und als die eigentliche *Sudecks*sche Krankheit bezeichnet wird, in weiteren 10,89% kam es in einem späteren Stadium des Heilverlaufs zum Abgleiten in die Dystrophie. Die folgenden Ausführungen befassen sich eingehend mit allgemeinen und besonderen klinischen Fragestellungen einschließlich der Begutachtung. Bei der Behandlung wird physikalischen Methoden gegenüber der Vielzahl empfohlener Medikamente — Schmerzmittel und Sedativa ausgenommen — der Vorzug gegeben. Was die verschiedenen Nervenblockaden angeht, so ist der Verfasser „in letzter Zeit ... etwas skeptisch geworden". Der Unfallzusammenhang des *Sudeck*-Syndroms wird nach schweren und mittelschweren Gewalteinwirkungen bejaht, nach leichten Traumen in bestimmten Fällen abgelehnt. Die Dystrophie u. U. als Berufskrankheit zu deklarieren wird zumindest für verfrüht gehalten. Der nächste Abschnitt bringt eine Auswahl charakteristischer Röntgenbilder. Ein fast 15 Seiten umfassendes Schrifttumsverzeichnis beschließt den Textteil.

Die vorliegende Monographie bringt bereits eine gewichtige Empfehlung mit: Sie wurde 1958 durch die Nordwestdeutsche Chirurgenvereinigung mit deren erstem Preis ausgezeichnet. Sie ist vom Verlag sehr gut ausgestattet und verdient das Interesse aller Ärzte, die mit dem *Sudeck*-Syndrom in diagnostischer, therapeutischer oder gutachterlicher Beziehung in Berührung kommen.

Oberarzt Dr. med. *M. A. Schmid*, München

W. Schink: **Handchirurgischer Ratgeber.** Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. R. Zenker. 287 S., 229 Abb., Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1960. Preis: Gzl. DM 98,—.

W. Schink, aus der *Zenker*schen Klinik, hat sein Buch über Handchirurgie dem Gedächtnis seines Lehrers *Nicolai Guleke* gewidmet. Das hervorragende Werk ist hierfür würdig.

Die gesamte Chirurgie der Hand wird konzentriert in 5 großen Hauptabschnitten abgehandelt: 1. Anatomie und Funktion der Hand, 2. Frische Handverletzungen, 3. Wiederherstellungschirurgie bei veralteten Handverletzungen, 4. Pyogene Infektionen der Hand und schließlich 5. Ausgewählte Handschäden verschiedener Genese..

Diese Hauptabschnitte sind in übersichtlicher und klarer Weise in entsprechende Unterkapitel gegliedert, die auf alle wichtigen theoretischen, diagnostischen und therapeutischen Einzelheiten eingehen. Ein sicher willkommenes Kapitel über die Begutachtungsuntersuchung und ein Literaturverzeichnis (vor allem der neueren Schriften) beschließen das Buch.

Von besonderer praktischer Bedeutung für den operativ tätigen Arzt, aber „Nicht-Spezialisten", ist der Abschnitt über frische Handverletzungen und der über die pyogenen Infektionen der Hand. Als Beispiele seien einige wichtige, prägnant formulierte Leitsätze erwähnt, die außerordentlich beherzigenswert sind, gegen die aber — wie die Erfahrung zeigt — nur zu oft verstoßen wird: „Wichtiger als der Schutz durch antibiotische Mittel ist eine exakte Wundversorgung; sie kann durch keine andere Maßnahme ersetzt werden." (Örtliche Anwendung der Antibiotika wird mit Recht abgelehnt.)

„Die Eröffnung eines Eiterherdes an der Hand führt man in Allgemeinbetäubung durch" (und stets unter Blutsperre am Oberarm). Gegen diese Regeln wird immer wieder verstoßen und insbesondere auch ohne Blutleere in örtlicher Betäubung bzw. unter Chloräthyl-Spray operiert.

Die außergewöhnliche Klarheit des Textes dieses Werkes wird glücklich ergänzt durch einprägsame Strichzeichnungen und ausgezeichnet hergestellte wie ausgewählte Bilder, verbunden mit didaktisch geschickter Beschriftung. Das Buch als ganzes zeugt nicht nur von der großen Erfahrung des Verfassers, sondern auch von der zielbewußten Beharrlichkeit und dem Erfolg im Bereich des gewählten Arbeitsgebietes. Die Ausstattung dieses ausgezeichneten und für jeden Arzt, vor allem natürlich für den Chirurgen, wichtigen Werkes ist hervorragend.

Prof. Dr. med. *H. v. Seemen*, München

R. R. Macintosh u. F. B. Bannister: **Grundlagen der Allgemeinnarkose.** 341 S., 265 Abb., Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1960, Preis Gzln. DM 29,70.

Die „Essentials of General Anaesthesia" waren für Generationen von Anästhesisten ein unentbehrliches Standardwerk. Dieses wurde auf dem Boden einer enormen praktischen Erfahrung von dem 1937 auf den 1. Lehrstuhl für Anästhesie in Europa nach Oxford berufenen Sir Robert Macintosh geschaffen und erstmals 1940 herausgebracht. Die Herausgabe der vorliegenden 6. Auflage in deutscher Sprache ist ein besonderes Verdienst, das außer den Autoren dem Übersetzer, H. F. Poppelbaum, Facharzt für Anästhesie in Berlin, und dem Berater, Dr. Epstein, Vorstand des Laboratoriums des Anästhesie-Instituts der Universität Oxford, zu danken ist. Diese haben in nachschöpferischer Arbeit es verstanden, das Werk für den deutschen Sprachraum regelrecht neu zu gestalten und in flüssigem Stil den heutigen Verhältnissen in Mitteleuropa anzupassen. Neu eingefügt wurden Abschnitte über Pupillen-Phänomene, selbstschließende Nadeln, Muskelrelaxantien, künstliche Beatmung und EMO-Inhalatoren. Der Anästhesie bei zahnärztlichen Eingriffen wurde besonderer Raum gewidmet, so daß dem kontinentaleuropäischen Anästhesisten hier erstmals die riesigen praktischen Erfahrungen der englischen Kollegen auf diesem Gebiet zugänglich gemacht werden. Bewußt wurde der Vermittlung der wichtigsten Grundlagen und praktischen Hinweisen breiter Platz gelassen und auf die Darstellung moderner, hierauf aufbauender spezieller Techniken verzichtet, um den Charakter des altbewährten Werkes zu erhalten. Unübertroffen sind die klaren und ausführlichen Schemazeichnungen zur endotrachealen Intubation, wie überhaupt die größtenteils farbigen Abbildungen den besonderen Reiz des Buches ausmachen. Druck und Papier entsprechen in ihrer Qualität dem hohen Standard des Werkes, das jeder angehende Anästhesist in der Hand haben sollte.

Prof. Dr. med. *R. Frey*, Mainz

Galerie hervorragender Ärzte und Naturforscher: Diese Nummer enthält Blatt 665: Prof. Dr. Dr. h. c. K. H. Bauer. Vgl. das Lebensbild von E. Holder, ds. Wschr. (1960), S. 2036.

Beilage: Bildtafeln für Praxis und Fortbildung. Prof. Dr. L. Weissbecker, Karlsruhe: Behandlung des Minder- und Hochwuchses.

Beilagen: **J. R. Geigy AG., Basel. — Dr. med. J. Ellendorff & Co., Wuppertal. — Klinge & Co., München 23. — Nordmark-Werke GmbH., Uetersen. — Dr. W. Schwabe GmbH., Karlsruhe. — Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt am Main. — Bastian-Werk GmbH., München-Pasing.**

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13 Tel. 89 60 96 Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79; Fernschreiber: 05/22398 lehmannvlg mchn. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 84; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39–41.

Münchener Medizinische Wochenschrift

7. April 1961 103. Jahrg. Heft 14

Schriftleitung: *Hans Spatz* und *Walter Trummert*, München 38, Eddastraße 1
Verlag: *J. F. Lehmann*, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28. Telefon 530079

GESCHICHTE DER MEDIZIN

Aus dem Physiologischen Institut der Univ. München (Direktor: Prof. Dr. med. *R. Wagner*)

Über Geschichte, Problematik und Bedeutung biologischer Regelung

von RICHARD WAGNER

Zusammenfassung: Es wird die Geschichte biologischer Regelung aufgezeigt und darauf aufmerksam gemacht, daß 1925—1927 erstmals das Vorhandensein einer Rückkoppelung für die Vorderhornganglienzellen des menschlichen Rückenmarks gefunden wurde. Gleichzeitig wurde auch der erste biologische Regelkreis derart beschrieben, daß seine Kennzeichnung den strengsten Anforderungen moderner Regeltechnik auch heute noch standhält. In skizzenhafter Darstellung wird dem Mediziner das Grundprinzip biologischer Regelung nahegebracht. Schließlich werden letzte Konsequenzen dargelegt, die sich aus dem Regelprinzip für die Lebensvorgänge ergeben haben.

Summary: The History, Problems and Importance of Biological Regulatory Mechanisms. The history of biological regulatory (servo) mechanisms is described. It is mentioned that between 1925 and 1927, the existence of a feed-back mechanism in the ganglion cells of the anterior column of the spinal cord in man, was discovered for the first time. Also, at the same time, a description of the first biological regulatory system was made in such a way that it still meets all the requirements of modern regulatory technique even to-day. An outline of the basic principles of biological servo mechanisms is given for the benefit of the medical man. Finally, the consequences which the principle of regulation has for the vital functions are mentioned.

Résumé: A propos de l'histoire de la problématique et de l'importance de la régulation biologique. L'auteur retrace l'histoire de la régulation biologique et attire l'attention sur le fait que, pour la première fois en 1925 à 27, fut découverte la présence d'un couplage en arrière pour les cellules ganglionnaires de la corne antérieure de la moelle épinière de l'homme. En même temps fut décrit également le premier cycle de régulation biologique, de telle sorte que sa caractérisation, aujourd'hui encore, satisfait aux exigences les plus sévères de la technique moderne de régulation. En un exposé succint est présenté au médecin le principe fondamental de la régulation biologique. Finalement sont exposées les dernières conséquences issues du principe de régulation pour les processus vitaux.

Die Vielfältigkeit der verschiedensten Vorgänge in unserem Organismus auf ein gemeinsames Urprinzip zurückzuführen, ist erst in den letzten Dezennien gelungen. Wenn man Vorgänge wie die Atmung, die Thermo-Regulation, die Einstellung des mittleren Blutdruckes, die Osmo-Regulation, die Einstellung des Blutzuckerspiegels miteinander vergleicht, dann scheinen diese Vorgänge ebensowenig untereinander Ähnlichkeiten aufzuweisen, wie etwa die Erythropoese, die nutritive Kreislaufregulierung, die Zellteilung, die Okulomotorik, das Pupillenspiel und die Einstellung unserer Muskelkraft und Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung. Und dennoch liegt all diesen und wahrscheinlich noch vielen anderen biologischen Systemen ein gemeinsames Urprinzip ihrer Organisation zu Grunde.

Es handelt sich bei allen diesen Einrichtungen des Organismus um Systeme mit Selbstregulierung, um in sich geschlossene Funktionskreise, die dadurch eigentümlich sind, daß ein Vorgang, der sich in solchen Systemen abspielt, zur Voraussetzung seiner selbst wird. Durch Rückkoppelung des Systems entsteht eine in sich geschlossene Kausalkette.

Ein einfaches physikalisches Beispiel möge zuerst klarmachen, was gemeint ist. Wenn sich in ein- und demselben elektrischen Stromkreis ein Mikrophon und ein Telephon befinden, und man stellt Mikrophon und Telephon einander gegenüber, dann kann der Schall, der das Mikrophon trifft, vom Telephon wieder ausgestrahlt werden und auf das Mikrophon zurückwirken. Nun kommt also neuerdings Schall aus dem Telephon, der wiederum auf das Mikrophon wirkt usw. Ist solches System einmal in Schwingung geraten, dann hört die Schwingung nicht mehr auf, denn durch akustische Rückkoppelung zwischen Telephon und Mikrophon wirkt das System in geschlossener Kausalkette auf sich selbst zurück und hierdurch wird das Weiterschwingen so lange unterhalten, als das Telephon auf das Mikrophon Schallwellen sendet. Bringt man Telephon und Mikrophon einander näher, wird die Rückkoppelung fester, der Schall wird lauter, entfernt man die beiden voneinander, dann wird die Rückkoppelung lockerer und der Schall leiser.

Genau dasselbe Prinzip einer Rückkoppelung wurde in den Jahren 1925—1927 für die Vorderhornganglienzellen des Rückenmarks beim Menschen festgestellt (*R. Wagner* [1]). Wenn bei einer Hin- und Herbewegung (etwa des Unterarmes im Ellenbogengelenk) die Reibungskräfte und die elastischen Kräfte klein sind und Beuge- und Streckmuskeln des Oberarmes praktisch nur Trägheitskräfte zu überwinden haben — also die träge Masse des Unterarmes abwechselnd beschleunigen und abbremsen müssen —, dann

ist die Bewegungskurve des Unterarmes, wenn man sie aufschreibt, innerhalb der Meßfehler eine Sinuskurve. Das heißt mit anderen Worten: Die Masse des Unterarmes schwingt hin und her, als ob die Muskeln elastische Federn wären. Daraus ergab sich der logisch zwingende Schluß, daß die Muskeln vom Rückenmark aus so innerviert und gesteuert werden, daß ihre Kraft zu- und abnimmt wie die Kraft von Federn. Hiermit war aber die Frage aufgetaucht, wie solches zustande kommen kann. Dieses Spiel der Muskelkräfte konnte man nur verstehen, wenn man annahm, daß die motorischen Vorderhornganglienzellen unseres Rükkenmarks Impulse aus elastischen Endorganen bekommen, die im Muskel selbst eingebaut sind und die Muskelkraft und Muskellänge kontrollieren. Die Kräfte der Umwelt, die auf den Muskel wirken, dehnen elastische Endorgane und setzen dort Erregungen, die durch afferente Nerven über die Hinterwurzeln monosynaptisch auf die Motoneurone übertragen werden. Diese schicken dann ihrerseits wieder Impulse zu den Muskeln durch die motorischen Nervenfasern hinaus, und zwar derart, daß sich die Muskelkraft so ändert wie die Intensität der Impulse aus den elastischen Endorganen. Werden diese stärker gedehnt, dann werden diese Impulse stärker, werden sie schwächer gedehnt, dann nimmt die Intensität der Impulse ab. Bis hierher ist diese Feststellung nichts anderes als die Beschreibung eines Reflexes.

Nun ist aber zu bedenken, daß die motorischen Impulse, welche die Muskelfasern innervieren und die Muskelkraft einstellen, selbst wieder auf dem Umweg über die Muskelkraft eine Wirkung auf die elastischen Endorgane im Muskel hervorbringen, die dann ihrerseits wieder afferent die Motoneurone beeinflussen. Das ganze System ist also kein offenes System im Sinne eines Reflexbogens, sondern es ist das in sich geschlossene System eines Funktionskreises. Die Vorderhornganglienzellen schicken sich (auf dem Wege motor. Nerv, Muskel, elastische Endorgane, afferente Nerven) selbst Impulse zu. Das System zeigt also eine Rückkoppelung, nicht anders als das früher der Anschaulichkeit halber gebrachte Beispiel von Mikrophon und Telephon. Die alte Reflexlehre hat die Rückwirkung solcher Systeme auf sich selbst — die Rückkoppelung — nicht in Betracht gezogen. Mit der Feststellung einer Rückkoppelung wurde also erstmals die alte Reflexlehre verlassen und an ihre Stelle die geschlossene Kausalkette eines Wirkungskreises gesetzt. Möglich war diese Feststellung nur deshalb, weil bei genau definierten physikalisch-dynamischen Bedingungen der Willkürbewegung, die Bewegungskurve bei quantitativer Untersuchung innerhalb der Meßfehler sich als Sinuskurve erwies. Nur hiedurch war es möglich zu erkennen, daß es sich nicht um ein offenes System im Sinne der Reflexlehre, sondern um ein in sich geschlossenes, auf sich selbst zurückwirkendes System handeln mußte (*R. Wagner* [1]).

Es wurde auch seinerzeit (1927) bereits erkannt, daß die afferenten Impulse aus den Endorganen ein andersartiges Zusammenspiel der Motoneuronen des Rückenmarks bedingen als jene Innervierung, welche von höheren Stellen des Zentralnervensystems Motoneurone des Rückenmarks in Aktion versetzt. Dieses verschiedene Zusammenspiel der Motoneurone (je nachdem ob zentrale Impulse von oben her oder periphere Impulse aus der Peripherie her bei den Vorderhornganglienzellen eintreffen), das heute seine Bestätigung durch das verschiedene Verhalten von sogenannten γ- und α-Motoneuronen gefunden hat, interessiert hier aber nur am Rande und soll in vorliegendem Zusammenhang nicht weiter besprochen werden (vergl. hierzu *R. Wagner* [2]).

Das Abgehen von der Reflexlehre und die Feststellung der Rückkoppelung des Systems bedeutet aber die erstmalige Feststellung und Entdeckung eines biologischen Regelkreises, wie sich aus folgendem ergibt: „Nebenbei soll noch erwähnt werden, daß durch eine Schaltungsleistung, welche im Rückenmarksquerschnitt in der Weise vor sich geht, daß von dort aus die Muskelkraft selbständig geregelt werden kann (und so die Impulse von übergeordneten Zentren nur auf Geschwindigkeit und Hubhöhe Einfluß nehmen müssen) eine Ersparung von sonst nötigen langen Rückenmarksbahnen erzielt wird." Es war also bereits klar zum Ausdruck gebracht, daß es sich um eine „selbständige Regelung" handelt — ein Phänomen, das man heutzutage (35 Jahre später) als „selbsttätige Regelung" bezeichnet.

Daß der Vorgang dieser Rückkoppelung, welcher die Voraussetzung für jede Regelung darstellt, als ein universelles Organisationsprinzip des Lebendigen (kurz nach der Entdeckung der oben beschriebenen Rückkoppelung der Motoneuronen des Rückenmarks 1925 bis 1927) auch bereits klar erkannt wurde, und daß auch auf die Analogie zu den „automatischen" Maschinen, die heute durch die sogenannte „Kybernetik" in den Vordergrund des Interesses kam, hingewiesen wurde, ergibt sich aus folgendem: „Es ist hier nicht der Platz, um dieses interessante Phänomen einer biologischen Rückkoppelung mit den vielen anderen Beispielen zu belegen, die noch zur Verfügung stehen. Gerade diese biologische Rückkoppelung ist eine der wesentlichsten Kennzeichen eines Lebensprozesses, und es ist bemerkenswert, daß nicht nur im lebenden Substrat das Prinzip dieser Selbsterregung vorzufinden ist, sondern in der unbelebten Natur auch noch in jenen Maschinen, die der Mensch hergestellt hat und die ‚automatisch' laufen. Das wesentliche ist jedenfalls, daß immer ein gewisser — meist kleiner — Teil jener Energie, die die arbeitleistende Maschine produziert, notwendig ist, um die Arbeitsmaschine selbst in Gang zu halten. Man vergleiche z. B. den Zündungsmechanismus in einem Explosionsmotor" (*R. Wagner* [3] 1932). Hiermit ist sehr deutlich gesagt, daß die universelle Bedeutung der Rückkoppelung biologischer Systeme seinerzeit bereits erkannt und auch die Analogie zu den automatisch laufenden Maschinen bereits aufgezeigt wurde. Weiter ist aber auch schon erkannt worden, daß von der Gesamtenergie, die in solchem rückgekoppelten System umgesetzt wird, ein kleiner Teil abgezweigt werden muß, um die automatische Inganghaltung solcher Systeme zu ermöglichen.

Diese Aussage entspricht bereits weitgehend dem, was heute die noch junge Wissenschaft der „Informationstheorie" beinhaltet. Hiernach muß vom Gesamtenergiestrom, der durch solche Systeme hindurchgeht, ein meist verschwindend kleiner Teil zum Zwecke einer Signalgebung im System abgezweigt werden. Zweifellos ist der Zündstrom in einem Explosionsmotor ein solches Signal, das, im richtigen Zeitmoment gegeben, einen vielmal größeren Energieumsatz auslöst, als es dem Energieinhalt des Signals selbst entspricht. Um schon an dieser Stelle ein Beispiel aus unserem Organismus zu geben, wo ein grundsätzlich gleicher Vorgang sich abspielt: Die Impulse motorischer Nerven haben einen äußerst geringen Energie-Inhalt. Wenn sie aber den Muskel treffen, wird durch sie ein vielmals größerer Energiebetrag freigesetzt. Hier liegt auch ein Verstärker-

mechanismus vor, und der Verstärkungsgrad beträgt viele Potenzen von 10. Und so, wie beim Skelettmuskel, ist es noch bei vielen anderen biologischen Mechanismen. In erster Zusammenfassung historischer Entwicklung dieser Problematik ist also festzustellen:

1. Die Rückkoppelung eines biologischen Systems wurde bereits 1925—1927 erkannt und entdeckt. Damit wurde die bisher dominierende Reflexlehre erstmals verlassen und an ihre Stelle das geschlossene System, die in sich geschlossene Kausalkette, gesetzt.

2. Der entdeckte Rückkoppelungskreis wurde als ein Mechanismus des Lebenden erkannt, der eine lebenswichtige Größe (Muskelkraft) selbständig durch eine Schaltungsleistung regeln kann. Hiermit wurde der erste biologische Regelmechanismus festgestellt (1927).

3. Die universelle Bedeutung des Rückkoppelungsprinzipes für die Lebensvorgänge wurde seinerzeit auch bereits aufgezeigt und auf die Analogie zu den „automatisch" tätigen Maschinen wurde hingewiesen, was heutzutage einen Hauptinhalt der „Kybernetik" darstellt (1932).

4. Es wurde auch bereits auf die Bedeutung einer „Signalgebung" für diese automatisch tätigen Systeme aufmerksam gemacht, wenn gesagt wurde, daß ein kleiner Teil jener Energie, die im Gesamtsystem umgesetzt wird, nötig ist — also vom Gesamtenergiestrom abgezweigt werden muß —, um die Arbeitsmaschine selbst in Gang zu halten. Damit ist ein Vorgang gekennzeichnet, den man heute als Signalgebung in solchen Systemen bezeichnet — eine Erscheinung, welche einen wesentlichen Inhalt der Informationstheorie bildet (1932).

Es wurde die Meinung vertreten, daß vor der Entdekkung der Rückkoppelung und vor Beobachtung des oben beschriebenen ersten Regelkreises der Vorderhornganglien ein solches System im Organismus bereits beschrieben worden sei. Als brauchbarstes Beispiel hierfür wird die Entdekkung des Nervus depressor von *E. Cyon* u. *C. Ludwig* angeführt. Diese Meinung ist völlig unzutreffend, wie an anderem Orte ausführlich dargelegt wurde (*R. Wagner* [4]). *Ludwig* u. *Cyon* haben nichts anderes als einen Reflex beschrieben. Auch die Behauptung, daß gleichzeitig mit der Beschreibung und Entdeckung der Rückkoppelung und des Regelkreises der Motoneurone des Rückenmarks von *H. Hering* u. *E. Koch* ein biologisches Regelsystem entdeckt wurde, ist irrig. *H. Hering* hat sich nur mit Kreislaufreflexen befaßt, hauptsächlich mit solchen, die vom Karotis-Sinus ausgingen. Die Monographie von *E. Koch* (5), die von einer reflektorischen Selbststeuerung des Kreislaufes spricht, erschien nicht gleichzeitig mit der Beschreibung des Regelkreises der Willkürmotorik — also nicht 1925—1927 —, sondern erst 6 Jahre später, nämlich 1931. *Koch* hat wichtige experimentelle Beiträge geliefert, welche für Regelungsvorgänge im Blutkreislauf sprechen. Wieweit aber seine, über die Versuche hinausgehende Konzeption, als Erkennung eines biologischen Regelkreises ausgelegt werden darf, ist ziemlich weitgehend eine Frage der Interpretation seiner Schrift. Wie immer man auch dazu steht, jedenfalls ist diese Veröffentlichung nicht gleichzeitig, sondern 4—6 Jahre zeitlich später. Um historischer Unklarheit entgegenzutreten und solcher weiterhin vorzubeugen, mußte auf diese historischen Daten hingewiesen werden.

Noch ein Hinweis erscheint nötig, der ein erkenntnistheoretisches Schlaglicht auf die Problematik biologischer Regelung wirft. Häufig wird das neue Wissen über die Funktionsweise biologischer Regelmechanismen mit den altbekannten Ergebnissen ihres Funktionierens verwechselt. Eine solche Verwechslung ist ebenso falsch, als ob jemand behaupten wollte, der erste Mensch, der einen fallenden Körper beobachtet hat, habe auch bereits die Fallgesetze gekannt, oder die erste Beobachtung einer Blitzentladung in der Atmosphäre sei gleichzusetzen mit der physikalischen Erklärung solchen Naturphänomens. Von der Beobachtung einer Naturerscheinung bis zu ihrer Erklärung ist oft noch ein langer Weg. Ergebnisse biologischer Regelvorgänge hat der Mensch seit je beobachtet, eine Erklärung dieser Alltagserscheinungen war aber erst möglich, nachdem man sich von der Reflexlehre losgelöst hatte und der in sich geschlossene Regelkreis entdeckt und in seiner Funktion beschrieben worden war. Diese Entdeckung hat auffallend lange auf sich warten lassen, wenn man von vagen Andeutungen über „Funktionkreise", wie sie sich schon bei *Hippokrates* finden, absieht.

Nach der Entdeckung einer Rückkoppelung der Vorderhornganglienzellen und erstmaliger Beschreibung der Funktion eines biologischen Regelkreises für die Willkürbewegung befaßte sich einige Jahre niemand mit dieser Fragestellung vom Standpunkt biologischer Regelung. Im Jahre 1931 hat *B. H. C. Matthews* (6) die Afferenzen einer einzelnen Muskelspindel aus den Zehenmuskeln des Frosches untersucht. Diese Spindel schickte dauernd Impulse zentralwärts. Wurde der kleine Muskel zur Kontraktion gebracht, dann hörten die Salven auf, weil durch die parallelgeschalteten Muskelfasern die intrafusale Faser mit der Spindel entdehnt wurde und der adäquate mech. Reiz auf die Spindel wegfiel. *Matthews* hat damit einen durch mechanische Vorgänge im Muskel in sich geschlossenen Regelkreis nachgewiesen. Hier war für den Mikrobereich einer einzigen Spindel gezeigt worden, was für den Makrobereich des Gesamtmuskels schon 1927 ausgesagt wurde, nämlich: Die Regelkreise, welche die Muskelkraft einstellen und diese stets an die Kräfte der Umwelt anzupassen bestrebt sind, besitzen die Tendenz, stets ein Minimum der Selbsterregung im Rückkoppelungssystem einzustellen. Die Feststellung, die 1927 gemacht wurde, lautete: Da die Tätigkeit der Vorderhornganglienzellen so lange steigt, als Spannungszunahme in den Endorganen vorhanden ist, so hat dieser Apparat die Fähigkeit, die Muskeltätigkeit immer jenem stationären Zustand entgegenzuführen, bei welchem Spannungsänderungen in den Endorganen aufhören (*R. Wagner* 1927). Diese Aussage für den Makrobereich des Gesamtmuskels ist grundsätzlich dieselbe, wie jene, die *Matthews* für den Mikrobereich einer Einzelspindel 1931 machen konnte. Wenn in den Arbeiten 1925 bis 1927 nur von elastischen Endorganen gesprochen werden konnte und trotz damals bereits erfolgter theoretischer Unterscheidung zwischen dehnungs- und spannungsempfindliche Rezeptoren nur „elastische Endorgane" betrachtet wurden, so bedeutet dies keine Einschränkung für den Wert obiger Aussage. Spindeln und *Golgi*-Organe im Muskel sind beide elastische Gebilde, nur daß die ersten in Annäherung an die Isotonie, die zweiten in Annäherung an die Isometrie funktionieren.

Das Phänomen biologischer Rückkoppelung und Regelung blieb dann mehr als 2 Jahrzehnte unbeachtet, obwohl

Referenten der damaligen Arbeiten es bereits richtig verstanden hatten*). Dieses Außerachtlassen kam wahrscheinlich daher, daß in zähem Festhalten an der alten Reflexlehre der Gedankensprung vom offenen Reflexbogen zum in sich geschlossenen Regelkreis schwer fiel. Auch wurden besonders die Eigenreflexe am Skelettmuskelapparat meist unter Bedingungen studiert, die eine quantitative Aussage über Längen- und Spannungsänderung des Muskels (unter eindeutig definierten physikalischen Bedingungen) nicht möglich machten. Mit der Beobachtung der Aktionsströme allein ist nur ein Teilgebiet dieser Problematik zu erforschen, wenn man bedenkt, daß unser Skelettmuskelapparat in erster Linie ein System zur Hervorbringung mechanischer Effekte und motorischer Leistungen ist, und nicht (wie bei Muskeln, die in elektrische Organe umgewandelt wurden) die Erzeugung elektrischer Leistung seiner Zweckerfüllung entspricht. Jedenfalls werden unsere Muskeln vom Zentralnervensystem derart innerviert, wie es für das Zustandekommen bestimmter mechanischer Leistungen nötig ist, und Aktionsströme sind nur ein Begleitphänomen. Es erscheint ausgeschlossen, daß man die Eigenart zentralnervöser Muskelinnervierung unserem Verstehen näherbringen kann, wenn man nicht vor allem das mechanische Ergebnis solcher Innervierung, also das objektiv faßbare physikalische Geschehen eindeutig physikalisch definiert. Manche neurophysiologischen Arbeiten, die unseren Bewegungsapparat betreffen, könnten auch an elektrischen Fischen durchgeführt sein.

Erst im Jahre 1950 wurde das Phänomen der „Rückkoppelung" neuerdings beobachtet, und die Rückmeldungen aus Rezeptoren, welche im Sinne einer Regelung von Vorgängen sich auswirken, wurden „Reafferenzen" genannt *(E. v. Holst* u. *H. Mittelstaedt* [7]). Wenn 1925 bereits gesagt werden konnte, die Vorderhornganglienzellen schicken sich auf dem Umweg über motorischen Nerv, Muskel, sensible Endorgane, afferente Nerven selbst Impulse zu, dann waren diese rücklaufenden Impulse dasselbe, was die genannten Autoren als „Reafferenzen" bezeichnet haben. Die sogenannte Reafferenztheorie (1950) sagt also nichts wesentlich Neues aus, was über die Erkenntnis von Rückkoppelung und Regelung (1925—1927) hinausgeht.

Der große und wirksame Anstoß für die Weiterentwicklung unserer Kenntnisse über biologische Regelung ging von der Technik aus. *H. Schmidt* (8), der besonders auf die Analogie zwischen technischen und biologischen Regelsystemen hinwies, regte 1941 eine Diskussion zwischen Technikern und Physiologen an, die dazu führte, daß *W. Trendelenburg* (9) einen Vortrag über Vestibularapparat und Gleichgewichtserhaltung vom Standpunkt eines Regelvorganges hielt. Im gleichen Jahr 1941 behandelt *K. Kramer* (10) als erster den Blutkreislauf unter dem Gesichtspunkt eines Reglers. Beide Vorträge wurden vor demselben Forum im Rahmen des Vereins Deutscher Ingenieure in Berlin gehalten. Während 1925—1927 die Regeltechnik im Vergleich zu heute noch in ihren Anfängen steckte, und man sich als Biologe, Physiologe und Mediziner von technischer Seite nur wenig beraten lassen konnte, machte die Entwicklung der Regeltechnik im folgenden Dezennium wesentliche und stürmische Fortschritte. Insbesondere waren es die Modelle der Techniker, welche quantitative Untersuchungen an solchen geregelten Systemen möglich machten, Versuche, wie sie im Organismus für biologische Regler undurchführbar sind.

In das Gesichtsfeld weiterer Kreise wurde das Regelproblem aber erst 1948 durch das Werk von *N. Wiener* (11) über „Kybernetik" gerückt. *N. Wiener*, der Mathematiker ist, kam von der mathematischen Seite her an diese Problematik heran. Vom Standpunkt des Fortschreitens menschlicher Erkenntnis ist es sehr interessant, daß die A-posteriori-Kenntnisse eines Experimentators und die A-priori-Erkenntnisse eines Mathematikers nach 2 Dezennien zu gleicher Anschauung führten. Unter dem Eindruck, den die amerikanische Literatur auf deutsche Autoren ausübt, sind ab 1948 zahlreiche Arbeiten erschienen, die sich mit biologischen Regelvorgängen befassen. Umgekehrt werden deutsche Arbeiten in den Vereinigten Staaten nur wenig gelesen und noch weniger zitiert. Dies trug mit dazu bei, das historische Bild zu verzerren und den Eindruck aufkommen zu lassen, biologische Rückkoppelung (feed back) und biologische Regelmechanismen (servo mechanism) seien vorher noch nicht entdeckt und beschrieben worden. Die obige historische Darstellung soll mit dazu beitragen, der historischen Wahrheit dienlich zu sein.

In diesem Zusammenhang ist es auch zu verstehen, daß manche Autoren nicht in der Lage sind, die Quellen dieser Problematik dort aufzuzeigen, wo sie zuerst entsprungen sind. Es ist hier z. B. eine Veröffentlichung von *B. Gramberg-Danielsen* (12) zu nennen, die ohne Kenntnis der Vorgeschichte die unrichtige Meinung vertritt, die Reafferenz-Theorie von *v. Holst* u. *Mittelstaedt* sei die Mutter der biologischen Regelungslehre. Diese Theorie wurde, wie erwähnt, erst 1950 gebracht, während biologische Rückkoppelung und Regelung schon 1925—1927 gefunden worden waren.

In dieser Zeitschrift macht *A. C. Drogendijk* (13) den Versuch, dem Arzt und Mediziner die wichtigen Vorgänge der Rückkoppelung und Regelung im Organismus näherzubringen und verständlich zu machen. Er bezieht sich hierbei nur auf die Lehren der Kybernetik von *N. Wiener* aus dem Jahre 1948. Daß bereits 21 Jahre vorher Rückkoppelung und Regelung entdeckt worden waren, wie aus dem obigen hervorgeht, war dem Autor wahrscheinlich nicht bekannt. Es sollte hier nur auf die Unvollständigkeit in der historischen Darstellung hingewiesen werden.

Der Mediziner und Arzt wird fragen, was ist mit dieser neuen Betrachtungsweise der Lebensvorgänge in unserem Organismus vom Standpunkt biologischer Regelung gewonnen. Dies in logischer Deduktion klarzumachen erfordert eine ausführliche Darstellung. Es sei hier deshalb auf die Abhandlung „Rückkoppelung und Regelung, ein Urprinzip des Lebenden" verwiesen, die auf der 101. Tagung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte 1960 (in Hannover) in Form eines Vortrages gebracht wurde *(R. Wagner* [14]).

*) *K. Wacholder:* Ber. ges. Physiol., 33 (1926), S. 450.

„Im besonderen wird hierbei unter Heranziehung von Untersuchungen von *P. Hoffmann* u. *O. Frank* die Anschauung einer elastischen Rückkoppelung dieses Reflexapparates entwickelt . . ."

„Eben diese rückgekoppelte Steuerung der Tätigkeit der Vorderhornzellen von den Elastizitäts- bzw. Dehnungsverhältnissen der Peripherie aus wird als das Wesen des Sehnenreflexapparates betrachtet."

G. Lehmann: Ber. ges. Physiol., 34 (1928), S. 446.

„Der Erfolg der Erregung ist stets eine Reaktion, die auf eine Beseitigung des Ungleichgewichtes hinzielt. Die Aktionen zielen also darauf ab, im Rückkoppelungskreis der Vorderhornzellen ein Minimum der Eigenerregung herzustellen. *Wagner* glaubt, daß im Bewegungsplan die Muskelkraft viel weniger vorbestimmt ist als die Geschwindigkeit der Bewegung. Durch den Sehnenreflexapparat werden Querschnittselemente des Muskels in der notwendigen Zahl eingeschaltet; der Apparat dient also in erster Linie der Kraftsteigerung, während durch den zentralen Impuls auf die Vorderhornzellen primär eine isotonische Längenänderung des Muskels ausgelöst wird."

„Um eine Lageänderung der Extremität durch eine Willkürinnervation möglich zu machen, muß die Erregung der Vorderhornzelle so erfolgen, daß ein Minimum propriozeptiver Erregung im Rückkoppelungskreis der Vorderhornzellen gewahrt bleibt."

In Kürze sei nur das Grundsätzliche hier dargestellt: Damit das Leben eines Organismus (trotz der Tendenz der Materie zu Unordnung) eine Zeitlang aufrechterhalten werden kann, müssen verschiedene lebenswichtige Betriebsgrößen des Organismus konstant gehalten werden. Um nur wenige Beispiele zu bringen, sind solche Betriebsgrößen: Der mittlere Blutdruck, der osmotische Druck der Körpersäfte, die Kohlensäurespannung, die Körpertemperatur, der Blutzuckerspiegel und noch viele andere mehr. Diese konstant zu haltenden Betriebsgrößen werden aber fortgesetzt gestört. Die Erklärung der Fähigkeit des Organismus, jeder Störwirkung mit einer Gegenwirkung zu begegnen, war erst durch das Vorhandensein biologischer Regelkreise im Organismus verständlich zu machen. Das Entstörungsprinzip des Lebendigen, welches die Ordnung im Organismus trotz der entropischen Tendenz zur Unordnung für die Lebensdauer eines Organismus aufrecht zu halten erlaubt, war hiermit gefunden.

Zwei Möglichkeiten gibt es, um Störungen entgegenzuwirken:

1. Eine lebenswichtige Betriebsgröße wird von einer mit Exekutive ausgestatteten Befehlsstelle konstant eingestellt, d. h. sie wird gesteuert. Ein Befehl dieser Stelle macht eine Änderung der Betriebsgröße. Das Ergebnis solchen Befehles, also die erzielte Veränderung, wird der Befehlsstelle nicht rückgemeldet. So kommt es, daß zeitlich später erfolgende Befehle das Resultat früher erfolgter Befehle nicht berücksichtigen können. Ein solches System regiert sozusagen absolut und diktatorisch. Die Reaktion des so regierten Zellstaates wird von der Befehlsstelle nicht zur Kenntnis genommen. Hier handelt es sich also um „Steuerung".

2. Eine gegen Störungen konstant zu haltende Betriebsgröße wird fortlaufend überwacht. Weicht sie infolge Störung von der Konstanz ab, so wird durch Beobachter (Fühler) dies einer Zentralstelle (Regler) gemeldet. Der Fühler muß seiner Zentralstelle durch Signale mitteilen, wie sich die Betriebsgröße verhält. Im Organismus kann dies durch Nervensignale (wenn es schnell gehen muß) oder durch Botenstoffe (wenn die Beseitigung der Störwirkung mehr Zeit läßt) geschehen. Auch physikalische Zustandsänderungen im Blute oder Stoffwechselprodukte können der Zentralstelle Meldungen in Form von Signalen übermitteln. Fühler und Meldeapparat zusammen bilden das Meßwerk dieses biologischen Reglers. Als Fühler kommen im Organismus zur Kontrolle einer lebenswichtigen Zustandsgröße stets jene Zellen in Betracht, die für Änderungen dieser Zustandsgröße besonders empfindlich sind. Vom locus minoris resistentiae aus wird das afferent laufende Signal gegeben. Bekommt eine die Zustandsgröße regierende Zentralstelle die Mitteilung, die Zustandsgröße hat sich verkleinert, dann veranlaßt sie durch ihre Exekutive das Gegenteil, nämlich eine Vergrößerung derselben. Wird ihr gemeldet, die Zustandsgröße ist zu groß, dann veranlaßt sie durch ihre Exekutive eine Verkleinerung. Es wird also stets das Gegenteil dessen veranlaßt, was mit der Betriebsgröße infolge der Störung geschieht. Die Exekutive der regierenden Zentralstelle besteht aus einer efferenten Signalgebung an einen Mechanismus, welcher die Fähigkeit besitzt, die Betriebsgröße zu ändern. Die efferente Signalgebung kann wiederum durch Nervensignale oder Botenstoffe erfolgen. Der Mechanismus, der die Betriebsgröße verändert, ist der sogenannte Stellmotor des Systems. Für die Blutdruckregulierung sind die Fühler die Rezeptorfelder des Aortendepressors und des Karotis-Sinus-Nervs. Das regelnde Zentrum ist das Vasomotorenzentrum. Die Exekutive sind die vasomotorischen Nervenbahnen, und der Stellmotor ist die glatte Gefäßwandmuskulatur. Für die Blutzuckerspiegel-Regelung sind die Fühler die β-Zellen im Inselapparat des Pankreas, die bei Erhöhung des Blutzuckers infolge einer Stoffwechselsteigerung Insulin in das Blut ausschütten. Dieses besorgt auf dem Blutstromwege die efferente Signalgebung an die Leber und Verbraucherorgane der Glukose. Es sind dies die Stellmotoren des Blutzuckerreglers. Die Leber gibt weniger Zucker ab, und die Verbraucherorgane verbrauchen mehr. Absinken des Glukosespiegels ist die Folge, und dies wirkt nun auf die Fühler, die β-Zellen, zurück, die jetzt weniger Insulin weiterhin abgeben. Dieser Funktionskreis ist nur ein Teilmechanismus des gesamten Blutzucker-Reglers, aber ein wichtiger. Es ist ein in sich geschlossener Funktionskreis, und was die β-Zellen veranlassen, wirkt auf sie selbst wieder zurück. Für viele lebenswichtige Mechanismen, von denen einleitend einige aufgezählt wurden, läßt sich zeigen, daß das Organisationsprinzip ihrer Funktion stets das gleiche ist. Sie wirken auf sich selbst zurück, besitzen also eine Rückkoppelung. Es liegt eine Selbstkontrolle vor. Die jeweilige Betriebsgröße heißt man auch die Regelgröße, den Wert, den sie haben soll (weil er für den Lebensprozeß am günstigsten ist), den Sollwert. Den Wert der Regelgröße, der tatsächlich besteht, also der tatsächlich vorhanden ist, heißt man den Istwert. Der Zweck all dieser Mechanismen muß darin gesehen werden, alles zu tun, damit der Istwert möglichst nahe dem Sollwert angeglichen wird. Ganz genau gelingt dies aber nicht, sondern der Istwert schwankt meist um den Sollwert hin und her. Einmal ist er zu hoch, einmal zu nieder. Die Schwankungen um den Sollwert, die um so größer sind, je weniger vollkommen der Regel-Mechanismus funktioniert, heißt man Regelschwankungen. Der Raum, in dem eine bestimmte Betriebsgröße konstant gehalten werden soll, heißt man Regelstrecke oder Verstellsystem. Im obigen Beispiel des Blutdruckes sind der Aortenwindkessel und die großen Arterien Regelstrecke. Für den Blutzucker ist das Gesamtblut Regelstrecke, für die Temperaturregelung ist der Wärmekern des Organismus, für den osmotischen Druck ist der gesamte vom Organismus erfüllte Raum Regelstrecke.

Jedenfalls sind alle diese Systeme dadurch gekennzeichnet, daß ein von der regierenden Zentralstelle erteilter Befehl, der in der Regelstrecke eine Veränderung der Betriebsgröße macht, dazu führt, daß die erzielte Veränderung der Zentralstelle rückgemeldet wird. So kommt es, daß jeder später erteilte Befehl, das Ergebnis zeitlich früher erteilter Befehle berücksichtigt. Wo dies zutrifft, handelt es sich um Regelung, wo dies nicht zutrifft, spricht man von Steuerung. Soweit man bisher sehen kann, hat die Natur nur das demokratische Prinzip der Regelung und nicht das diktatorische Prinzip der Steuerung zur Erhaltung des Lebens in Anwendung gebracht. Mit anderen, allgemein verständlichen Worten: Die regierten Mitglieder des Zellstaates werden fortgesetzt befragt, und durch Afferenzen wird festgestellt, wie ihnen das Regieren der Zentralstelle bekommt. Im Falle der Steuerung wird darauf losregiert, ohne Rückmeldungen, also ohne sich um das Befinden der regierten Zellstaatangehörigen zu kümmern. Steuerung scheint für vegetative Funktionen im Innern des Organismus — wenn überhaupt — nur sehr selten in Anwendung gebracht zu sein. Regelsysteme, welche dazu dienen, eine Betriebsgröße konstant zu halten, also biologische Regler, welche eine lebenswichtige Zustandsgröße konstant halten, bezeichnet man als „Halteregler". Ein Apparat, wie der zuerst entdeckte Regler, der die Muskelkraft bei der Willkürbewegung an die Umweltskräfte anpaßt, ist ein sogenannter Folgeregler. Er arbeitet derart, daß die Differenz zwischen Umweltskraft und Muskelkraft möglichst klein ist.

Nach diesem hier nur skizzenhaft zur Orientierung für den Mediziner und Arzt beschriebenen Organisationsprinzip, also einem Urprinzip beim Spiel der Lebensprozesse, sollen noch einige neue Ausblicke und Gesichtspunkte gegeben werden, welche zeigen, zu welchen neuen Schlüssen und Er-

gebnissen man auf Grund der Regler-Betrachtung des Lebenden bereits gekommen ist. Die logische Begründung, daß diese Schlußfolgerungen richtig sind, wurde an anderem Orte bereits ausführlich gebracht (*R. Wagner* [14]).

a) Universalität des biologischen Regelprinzipes: Vorgänge, so scheinbar ganz verschiedener Art wie Atmung, Thermoregulation, Osmoregulation, Blutdruckregulierung, nutritive Kreislaufregulierung, Erythropoese, Einstellung des Blutzuckerspiegels, Pupillenspiel, Okulomotorik, Zellteilung und Gewebsbildung, Einstellung von Muskelkraft und Bewegungsgeschwindigkeit bei der Willkürbewegung, gezielte Bewegungen und andere mehr lassen sich alle nach ein- und demselben Urprinzip erklären. Alle diese Einrichtungen funktionieren infolge Rückkoppelung und Regelung.

b) Es läßt sich weiterhin zeigen (vgl. *R. Wagner*): Wenn eine zwangsläufige Beziehung besteht zwischen dem, was der Fühler eines solchen Systems über die Änderung einer lebenswichtigen Betriebsgröße dem Zentrum meldet und zwischen dem Ausmaß jener Änderung, welche das Zentrum durch Einwirken auf die Betriebsgröße hervorbringen kann, kann die Wirkung einer Störung auf den Organismus nicht 100%ig beseitigt werden. Wenn jedem Ausschlag des Meßwerkes eine bestimmte Stellung jenes Stellgliedes zugeordnet ist, welches die lebenswichtige Betriebsgröße ändert, dann liegt ein System vor, das man in der Technik als P-Regler (Regler mit Stellungszuordnung) bezeichnet. Es läßt sich zeigen und beweisen, daß solche Systeme eine Störung nie vollständig herauszukompensieren in der Lage sind. Es bleibt ein „Restreiz" bestehen, der zur Aufrechterhaltung der neuen Gleichgewichtslage unabdingbar nötig ist. Ein Bedürfnis, das durch eine Störung im lebenden Organismus entsteht, darf also nicht 100%ig befriedigt werden, sondern es muß ein Rest des Unbefriedigtseins bestehen bleiben, sofern das Leben weitergehen soll. Für eine Reihe von biologischen Regelmechanismen ist der theoretisch zu fordernde Restreiz auch bereits experimentell bewiesen.

c) Wenn der Fühler eines biologischen Reglers nicht nur die Differenz zwischen Ist- und Sollwert einer lebenswichtigen Betriebsgröße anzeigt und dem Zentrum meldet, sondern wenn er darüber hinaus auch noch die zeitliche Änderung dieser Abweichung des Istwertes vom Sollwert meldet, dann gewinnt solches System die Fähigkeit, von einem Zeitpunkt der Gegenwart zu einem Zeitpunkt der Zukunft hinaus zu extrapolieren. Es kann dieses System dasselbe, was manche Regler der Techniker tun, die man als PD-Regler bezeichnet. Es sind dies also solche Regelsysteme, deren Fühler eine Differentialquotientenempfindlichkeit für Zustandsänderungen nach der Zeit besitzen. Fast alle Rezeptorfelder unseres Organismus sprechen nicht nur auf die absolute Größe eines Reizes, sondern besonders auch auf die zeitliche Änderung dieser Reizgröße an. Wo aber solches zutrifft, handelt es sich um Organisationssysteme nach Art der PD-Regler in der Technik. So läßt sich also die Zukunftsträchtigkeit des Lebendigen — also die Fähigkeit so v o r zusorgen, daß auch für die Zukunft der das Leben kennzeichnende Gleichgewichtszustand, also das Dasein, gewährleistet ist — aus einem Organisationsprinzip erklären, das auch in der unbelebten Natur nachgeahmt werden kann. Man kann damit die Zukunftsträchtigkeit des Lebenden als ein physikalisches Phänomen unserem Verstehen näherbringen.

Die eingehende Begründung für die obigen Auffassungen wurde schon an anderer Stelle ausführlich gegeben und soll hier nicht wiederholt werden. Abgesehen vom Hinweis auf diese logisch deduzierbaren Konsequenzen, sollte dem Mediziner und Arzt auch angedeutet werden, zu welchen weitreichenden Änderungen in der Betrachtungsweise des lebenden Organismus die Entdeckung von biologischer Rückkoppelung und biologischer Regelung bereits geführt hat.

S c h r i f t t u m : 1. Wagner, R.: Z. Biol., 83 (1925), S. 59—93; Z. Biol., 83 (1925), S. 120—144; Z. Biol., 86 (1927), S. 367—396; Z. Biol., 86 (1927), S. 397 bis 426. — 2. Wagner, R.: Z. Biol., 111 (1960), S. 449—478. — 3. Wagner, R.: Monographie, Verlag Haim u. Co., Wien und Leipzig (1932), S. 18—19*). — 4. Wagner, R.: Naturwiss. Rundschau, 14 (1961), (im Druck). — 5. Koch, Eb.: „Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes", Dresden-Leipzig, Steinkopff-Verlag (1931). — 6. Matthews, B. H. C.: J. Physiol., 72 (1931), S. 153. — 7. v. Holst, E. u. Mittelstaedt, H.: Naturwissenschaften, 37 (1950), S. 464. — 8. Schmidt, H.: V. D. I. Z., 85, 81, (1941). — Trendelenburg, W.: V. D. I. Z., 85 (1491). — 10. Kramer, K.: V. D. I. Z., 85 (1941), S. 97. — 11. Wiener, N.: Cybernetics, New York (1948). — 12. Gramberg-Danielsen, B.: Graefes Arch., 161 (1959), S. 192—213. — 13. Drogendijk, A. C.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 2577. — 14. Wagner, R.: Naturwissenschaften (1961) (im Druck).

*) Anmerkung: Diese Monographie existiert nur mehr in wenigen Exemplaren. Sie wurde 1931—1932 verfaßt, um durch Verwertung biologischer Gesichtspunkte für Wirtschaft und Gesellschaftsstaat dem drohenden Umsturz vorzubeugen. Nach dem politischen Umsturz — der durch solche Abhandlung nicht aufzuhalten war — wurde der Verlag aus Gründen der Rassenpolitik damaliger Machthaber beseitigt. So kam diese Schrift nicht mehr an interessierte Leserkreise heran. Exemplare der Monographie können von Interessenten eingesehen werden. Auch Photokopien können zur Verfügung gestellt werden.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. W a g n e r, Physiol. Institut d. Univ., München, Pettenkoferstr. 12.

DK 612 : 577.3 (091)

Die Lues des Nervensystems

von MAX NONNE †

Vorwort: Prof. *Max Nonne*, der am 13. 1. 1961 seinen 100. Geburtstag hätte feiern können, hat durch seine bahnbrechenden Untersuchungen auf dem Gebiete der Lues des Nervensystems höchstes internationales Ansehen genossen. In seiner hier wiedergegebenen Vorlesung, die er noch als 95jähriger im Juli 1956 in München gehalten hatte, schildert er, wie er selbst bei den Meistern der Syphilisforschung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Paris und Hamburg weilte und dort die Grundlagen für seine späteren eigenen Forschungen erwarb. Sein Zeugnis ist damit auch für die Geschichte der Syphilisforschung von großem Wert.

In Heft 20/1960 hatten wir bereits die Vorlesung von *Max Nonne* veröffentlicht, die über die Neurose vor den Studenten von Prof. *Bodechtel* (II. Med. Univ.-Klinik, München) 1956 stattgefunden hatte. Der große Anklang, den diese Wiedergabe bei unseren Lesern fand, veranlaßt uns, nun auch die nachstehende Vorlesung von *Max Nonne* zu bringen, die er am 20. 7. 1956 vor den Studenten von Prof. *Marchionini* (in der Dermatolog. Univ.-Klinik, München) gehalten hatte.

Preface: Syphilis of the Nervous System. Professor Max Nonne, who could have celebrated his one hundredth birthday on January 13th 1961, has won the highest international esteem for his pioneering investigations in the field of syphilis of the nervous system. His lecture given at the age of 95 years, in July 1956, in Munich, is reproduced here. In this he described how he himself stayed with the great masters of the research in syphilis in the second half of the 19th century, in Paris and Hamburg, and so laid the foundation for his later specialized research. His evidence is thus also of great value for the history of syphilis research.

In issue number 20/1960, we previously published the lecture by Max Nonne on neurosis, which was given to the students of Professor Bodechtel (II Med. Univ. Hospital, Munich) in1956. The great approbation which this publication won from our readers induced us to reproduce also the following lecture by Max Nonne, which was given to the students of Professor Marchionini (in the Univ. Dermatolog. Hospital, Munich) on July 20th 1956.

Résumé: Avant-propos: La syphilis du système nerveux. Le Prof. *Max Nonne* qui, le 13-I-1961, aurait pu fêter son 100e anniversaire, a joui de la plus haute considération internationale grâce à ses recherches fondamentales dans le domaine de la syphilis du système nerveux. Dans sa conférence reproduite ci-après et qu'il a encore donnée à l'âge de 95 ans en juillet 1956 à Munich, il rapporte au sujet de son séjour chez les maîtres des recherches syphilologiques à Paris et à Hambourg et comment il y acquit les bases pour ses propres recherches ultérieures. Son témoignage est par conséquent également de grande valeur pour l'histoire de la recherche syphililogique.

Dans le numéro 20/1960, nous avions déjà publié la conférence de *Max Nonne* sur la névrose, donnée en 1956 devant les étudiants du Prof. *Bodechtel* (IIe Clinique Médicale de l'Université de Munich). L'accueil favorable qu'eut cette publication auprès de nos lecteurs nous amène à publier également la conférence qui suit de *Max Nonne*, donnée par lui le 20-VII-1956 devant les étudiants du Prof. *Marchionini* (à la Clinique Dermatologique de l'Université de Munich).

Die Syphilis des Nervensystems ist gegenwärtig viel seltener geworden. Bei meinem Lehrer *Engel-Reimers* konnten wir — so möchte ich beinahe sagen — ertrinken in dem Material. Wir sahen pro Tag 2—3 Primäraffekte, pro Tag 3—4 Sekundärexantheme und Tertiärerscheinungsformen und sonstige „Schönheiten". Heute möchten wir die Fahne aufziehen auf dem Institut, wenn einmal ein Ulcus primarium durum kommt. — Das ist so, wie es mit den Alkoholikern ist: Ich hatte 15 Jahre lang die Alkoholisten-Abteilung in Eppendorf und früher 300 Fälle von Delirium tremens im Jahr. Was früher die fliegenden Händler mit Schnaps machten, das machen jetzt die fliegenden Händler mit Milch; so haben wir uns gebessert!

Nun, was die Syphilis betrifft, so war ich bereits ein Jahr Assistent in Heidelberg bei Herrn Geh.-Rat *Erb* gewesen, als er mich aufforderte (der sich für die Tabes-Lues-Frage interessiert hatte), nach Paris zu reisen, um dort die Dermatologie zu sehen. Ich ging ans Hôpital St. Louis, das Mekka der europäischen Dermatologen und Syphilidologen, und hatte die Freude, dort persönlich *Fournier* und *Ricord*, die führenden Syphilidologen, zu sehen. Es war damals noch eine Zeit, wo ein grimmiger Kampf tobte zwischen den Unitariern und Dualisten. Sie haben sich beinahe die Köpfe gerauft. Die einen behaupteten, das Ulcus molle existiere, die anderen behaupteten, daß es nur eine Nebenform des Ulcus durum sei. Dieser Kampf hat 10—20 Jahre gedauert. — Im Hôpital St. Louis war es Mode, daß Ende des Monats in der letzten Vorlesung die beiden Herren einen dubiösen Fall vorstellten, jeder seine Meinung sagte und dann die Diskussion folgte. Die Meinungen mußten sich, natürlich war es so abgemacht, feindlich gegenüberstehen.

Die Vorstellung dauerte etwa eine halbe Stunde. Nachdem eine Diskussion beendet war, sagte *Alfred Fournier:*

« Messieurs, vous le voyez, le cas n'est pas évident. Qui a vue cent chancres est sur de son chancre. Qui a vue mille chancres a souvent un doute. Mais qui, messieurs, comme mon cher ami Ricord et moi même — hebenbei: sie waren streng verfeindet — a vue plusieurs milles de chancres n'est pas plus sur de rien du tout. »

Der Streit ist, soweit ich zurücksehe, geblieben, bis uns *Schaudinn* die Kenntnis der Spirochäte geschenkt hat.

In Heidelberg war die Dermatologische und die Geschlechtskranken-Klinik eine kleine Appendix. Ich als jüngster Assistent, der damals überhaupt noch keine Erfahrung hatte, bekam als einziger — ohne Kontrolle — die sog. Geschlechts-Abteilung. Ich hatte keine Ahnung. Aber es war da ein prachtvolles altes Frauenzimmer von 52 Jahren, eine Witwe und Mutter von 5 Kindern, die war die einzige, die die Kranken betreute. Von der habe ich die Unterscheidung der verschiedenen Exantheme gelernt! Bei *Engel-Reimers* natürlich noch einiges dazu.

Ich habe aber gesehen, daß ein kleines Material, sehr genau beobachtet, beinahe dasselbe nützt wie ein großes Material, wenn man flüchtig ist. (Mein Lehrer *Erb* sagte: „Je größer das Material ist, um so unzuverlässiger wird der Assistent." Das stimmt keineswegs immer, aber manchmal stimmt es.)

Als ich bei *Erb* fertig war, ging ich zu *Engel-Reimers* nach Hamburg als Assistent. Er verordnete die Schmierkur mit Ungt. cinereum, im ganzen 16 Touren. Aus seinen langen, langen Jahren der Erfahrung sagte *Engel-Reimers:* „Ich sehe Tabes und Paralyse bei dieser Behandlung kaum jemals." Man könnte einwenden, er habe die Kranken nicht lange genug beobachtet, sie seien gestorben oder seien aus seiner Aufsicht weggegangen. Aber ich habe später einmal aus den Jahren 1904 bis 1914 372 Fälle von Tabes zusammengestellt, von 1918 bis 1926 270 Fälle von Paralyse. Von diesen Fällen waren rund 80% füher überhaupt nicht oder nur ganz gering behandelt worden. H. *Boeck,* der berühmte Dermatologe aus Oslo, hat die primäre und sekundäre Lues niemals spezifisch behandelt, sondern ließ den lieben Gott walten und die gute Natur, verordnete gute Verpflegung, frische Luft, Reinlichkeit und Sauberkeit. Seine Nachfolger haben diese Fälle erneut untersucht und zusammengestellt, daß von etwa 390 Fällen aus 50 Jahren nur 10% krank geworden waren an Tabes oder Paralyse, die anderen waren frei geblieben. Das stimmt ganz genau mit meiner Untersuchung überein.

Wir dürfen also auch heute sagen, daß mangelhafte Behandlung oder schlechte Behandlung jedenfalls nicht wesentlich schadet im Hinblick auf die Entwicklung einer Paralyse oder Tabes. Trotz dieser Erfahrung wird es keinem Arzt heute einfallen, die sachlich begründete Syphilisbehandlung zu unterlassen. Nach meinem Material habe ich festgestellt, daß sehr intensive Behandlung der primären und sekundären Lues eher dazu neigt, Tabes und Paralyse, wenn sie auftreten sollen, früher und intensiver auftreten zu lassen.

Nun will ich Ihnen Bilder zeigen, die alle meinem Material entstammen, wie alles, was ich Ihnen sage, meine Erfahrungen sind, die ich nicht aus Büchern habe.

Von der Syphilis der **Gefäße** zeige ich Ihnen ein sehr schönes Bild. Teilweise ist das Lumen noch einigermaßen durchgängig, teilweise zugewuchert, und rundherum im Gewebe sieht man die chronische Entzündung mit der hochgradigen kleinzelligen Infiltration (Abb. 1)*).

Hier sehen Sie (Abb. 2) zum Teil nekrotisches Gewebe, und hier sehen Sie die Spirochäten. Das war ein glücklicher Zufall, daß ich sie so darstellen konnte.

Wenn jemand frühzeitig gefäßabhängige Störungen im Gehirn hat und Sie keine der bekannten Ursachen nachweisen können, dann müssen Sie immer an Lues denken. Hier in der Abbildung (3) sehen Sie eine zweite Form der Lues der Gefäße, ein Aneurysma, welches auf die Nn. optici gedrückt und zu totaler Erblindung geführt hatte. Da die Patellarreflexe schwer auszulösen waren, wurde von mir die verkehrte Diagnose auf Tabes gestellt. Es war keine tabische Optikusatrophie, sondern eine Atrophie durch Druck dieses Aneurysmas. Das war die damalige Lehre von dem, was die Syphilis an den Gefäßen macht.

Dann kommt die Syphilis der Pia mater am **Rückenmark.** Hier (Abb. 4) sehen Sie überall kleine Infiltrationen im Rückenmark, die ersten Stadien einer sich bemerkbar machenden Syphilis. Das sind die Fälle, die vor jetzt etwa 60 Jahren so großes Aufsehen machten und von *Finger* in Wien viel beredet wurden. Hier sah man die Ursache der ausstrahlenden neuralgiformen Schmerzen in den unteren Extremitäten. Sie sehen, wie die Wurzeln umgeben sind von entzündlichen Infiltraten. Diese Infiltrate gehen noch nicht ins Rückenmark, aber einige intraspinale kleinere Gefäße sind schon ergriffen.

Abb. 3: Luisches Aneurysma.

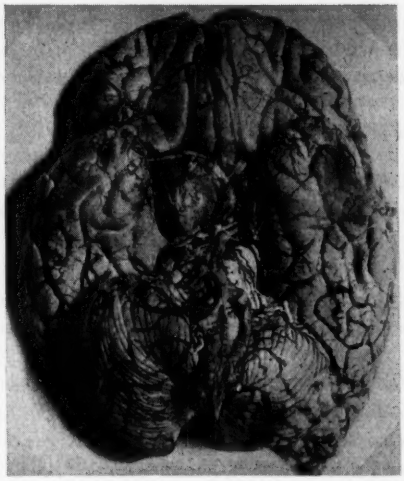


Abb. 5: Luische Leptomeningitis an der Hirnbasis.

Dieselbe Leptomeningitis befällt auch das **Gehirn:**

Hier trifft die Entzündung (Abb. 5) die basalen Zisternen. Vom Optikus an bis hinunter zum Glossopharyngeus wird alles befallen: Augenmuskellähmungen, Fazialislähmung, Schluck-Kau-Lähmungen. Die übrigen Hirnteile sind intakt. Wenn man diese Leptomeningitis und auch die Gummen frühzeitig erfaßt, ehe sie hart geworden sind, so heilt das und schmilzt wie Butter vor der Sonne, wie man früher sagte. Unser Prosektor Prof. *Eugen Fraenkel* wurde immer wütend, wenn man vom Gumma sprach. „Das heißt nicht Gumma, es heißt Gummi!" Ein Gummi kann unter dem gewöhnlichen Bild irgendeines Hirntumors auftreten. Ich habe mehrere Fälle davon gesehen; man exstirpiert den Gummi und macht intensive antiluische Kuren, dann kann das vollkommen ausheilen.

Nun will ich Ihnen auch noch einiges Seltene zeigen. Ich sah Tabes kombiniert mit einer intensiven Leptomeningitis, so daß die Diagnose eines atypischen Kompressionstumors des Rückenmarkes gestellt wurde. Hier ist so ein seltener Fall (Abb. 6), eine tumorartig gewucherte gummöse

*) Die Abb. 1 u. 2, 4, 6 u. 7 befinden sich auf S. 750.

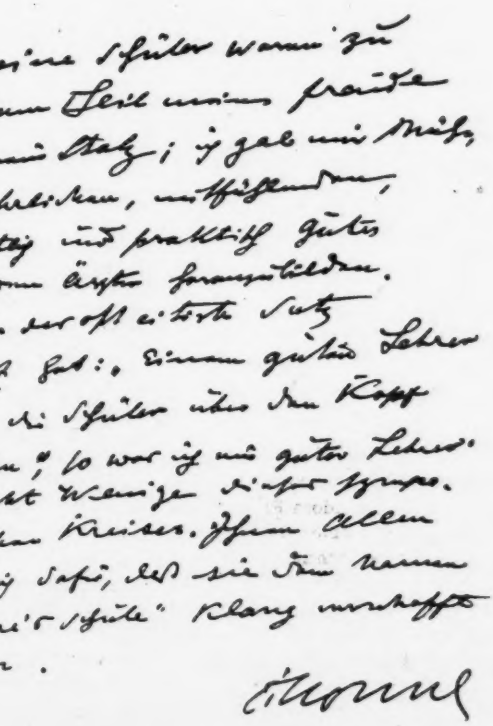
Entzündung der Dura mater komprimiert das Rückenmark. (Der Fall war dadurch sehr merkwürdig, daß er auftrat bei einer Frau, die von ihrem Mann infiziert war, der erst vor einem halben Jahr an einer sekundären Syphilis mit Roseola behandelt worden war. So früh kann also auch schon der gummöse Tumor auftreten.) Ich habe 2 Fälle gesehen, wo sich schwere basale Hirnsymptome entwickelten bei einem Manne, der vor 2 oder 3 Monaten erst den Primäraffekt gehabt hatte. Der Mann ging zugrunde, und wir fanden eine schwere gummöse Entzündung an der Basis des Hirns. — Die syphilitische Entzündung kann auch intrazerebrale Tumoren (Abb. 7) machen und am Rückenmark das Bild der Myelitis.

Ich habe den Kampf miterlebt zwischen *Erb* und *Leyden: Erb* sagte, daß die **Tabes** luisch sei, die anderen waren dagegen. *Erb* hatte erkannt, daß viele Tabiker, aber nicht alle, Lues in der Anamnese hatten. Er ging der Sache nach und fand das immer wieder von neuem bestätigt.

Erb hatte eine sehr burschikose Manier, die Leute zu fragen. Er fragte nie: „Haben Sie schon mal Syphilis gehabt?", sondern: „Verehrte Frau, oder, Verehrter Herr, w a n n haben Sie Syphilis gehabt?" Und nur ein einziges Mal ist man ihm entgegengetreten; das war ein Pastor, der ihn fragte: „Herr Hofrat, habe ich S i e gefragt, ob S i e Syphilis gehabt haben?" — Er kam immer strahlend zu uns, wenn es ihm wieder einmal gelungen war, eine Syphilis nachzuweisen, die bisher als negativ galt. Besonders die Herren Pastoren hatte er mächtig auf dem Kieker. Einmal fragte er einen Geistlichen: „W a n n haben Sie Syphilis gehabt? Na, das kann doch mal passieren!" „Ja, Herr Hofrat, das ist unmöglich. Aber bei uns, ich wohne auf dem Lande in einer sehr waldreichen Gegend, haben wir viele Hasen, und ich esse sehr häufig Hasenbraten." Da sagte Erb: „Herr Pastor, wenn Sie wieder Hasenbraten essen, dann sorgen Sie für die nötigen Vorsichtsmaßregeln."

Wir haben uns für die Häufigkeit der matrimoniellen Tabesfälle interessiert. Es gab Frauen, die nie anders Verkehr gehabt hatten, die an einer Tabes erkrankten, wenn gar nicht selten der Ehemann frei geblieben war oder umgekehrt. In diesen Fragen kamen wir weiter, als der Liquor cerebrospinalis untersucht werden konnte. Als ich von Italien von der Hochzeitsreise zurückkam, traf ich in Baden-Baden *Quincke*. Ich war füher bei *Esmarch* in Kiel Assistent gewesen und hatte bei *Quincke* verkehrt, kannte ihn gut und fragte: „Herr Geheimrat, haben Sie selbst auf der Naturforscher-Versammlung in Wiesbaden vorgetragen?" „Ja, ich habe vorgetragen." „Darf ich fragen, was?" „Ach, ich habe eine einfache Methode gezeigt, wie man den Liquor bekommen kann. Ich glaube, es könnte was dabei herauskommen." (Das war 1891.) Dann zeigte es sich, daß derjenige, der Lues gehabt hatte, auch ohne daß er spinale Symptome gezeigt hatte, im Liquor die „Roseola" (meningeale Reaktion-Frühmeningitis) haben konnte. Es kam dann die Meinung auf, daß diese Roseola ein Abwehrsymptom sei vom Nervensystem. Ich weiß nicht, ob das jetzt noch die Meinung ist; damals jedenfalls war die Auffassung noch gängig, die Roseola sei ein Heilbestreben gegen frühe Syphilis. — *Leyden* u. *Goldscheider* wollten immer noch nicht daran glauben und gaben erst langsam bei, als *Schaudinn* kam und die von ihm entdeckten Spirochäten nicht nur im Hirn bei der Paralyse, sondern auch im Rückenmark nachgewiesen wurden. Da sagte *Erb*: „Lieber Gott, laß Deinen Knecht in Frieden fahren, denn er hat den Heiland gesehen." So intensiv war *Erb* in seiner Meinung, an der er von Anfang an festgehalten hatte. — Einmal kam ein reicher Berliner Bankier in seine Sprechstunde mit einer Tabes und sagte: „Herr Geheimrat, ich komme von Berlin. Prof. *Leyden* hat mir gesagt, ich sollte den Winter in Rom zubringen. Was ist Ihre Meinung?" *Erb* sagte: „Wenn Sie in Rom schmieren wollen, so können Sie auch nach Rom gehen." So fest war er überzeugt. — Und doch hatte er Unrecht; denn heute wissen wir, daß, wenn eine Tabes relativ gutartig verläuft, man am besten tut, man läßt die Finger davon und überläßt, wie mein Lehrer *Engel-Reimers* sagte, die Sache dem lieben Gott. „Das überlassen Sie dem lieben Gott, der hat doch die größte Erfahrung." Das ist mir manchmal eingefallen. Ebenso wie der andere Ratschlag von *Engel-Reimers*, wenn Fälle unheilbar schienen und man alles probiert hatte, die größten Koryphäen dagewesen waren. Er sagte dann: „Ich weiß noch ein Mittel! G e b e n S i e d e n K r a n k e n t o t a l a u f. Ich sage Ihnen, das hilft." Damit hat er auch, wie die Erfahrenen unter Ihnen wissen, gar nicht selten recht. Mir ist es jedenfalls nicht selten, sondern ziemlich häufig passiert. Die Hauptsache ist: Wer Tabes bekommen soll, der bekommt sie. Das hat mit Alkoholismus, mit Lebensweise, mit Trauma, mit neuropathischer Belastung gar nichts zu tun, die gesündesten Menschen können mit Tabes befallen werden, die kümmerlichsten Menschen, wir wissen es eben nicht. Wir verschieben die Antwort und sagen, es hängt von der Resistenzfähigkeit des betreffenden Individuums ab. Es gibt eben Fälle, die sind resistent gegen Lues, andere sind es gegen andere Krankheiten. Die Konstitution ist in der Tat enorm wichtig, und diese Erkenntnis ist uralt. Denn

Max Nonne über seine Schüler (geschrieben am 4. 3. 1956):



Meine Schüler waren zu großem Theil meine Freude und mein Stolz; ich gab mir Mühe, sie zu ehrlichen, mitfühlenden, wissenschaftlich und praktisch Gutes leistenden Ärzten heranzubilden. Wenn der oft citirte Satz Recht hat: „Einem guten Lehrer sollen die Schüler über den Kopf wachsen", so war ich ein guter Lehrer für nicht Wenige dieses sympathischen Kreises. Ihnen allen danke ich dafür, daß sie dem Namen „Nonne's Schule" Klang verschafft haben.

M. Nonne

Paracelsus, dessen Medaille ich vor 3 Jahren bekommen habe, hat schon gesagt: „Jedes Individuum, wenn es eine bestimmte Krankheit bekommt, sucht sich aus, welches Organ es befallen lassen will." Ich nehme an, daß *Ricord* diesen Ausspruch gekannt hat, denn das steht in der Literatur, wenn er gesagt hat: „Chacun fait sa vérole." Also jeder sucht für sich die Form der Syphilis aus, die für ihn paßt.

Noch eines: Ich weiß nicht, ob die Herren das auch erlebt haben, nämlich die Krankheit, die häufig ist bei Luikern — die **Hypochondrie.** Die Leute kommen nicht zur Ruhe von einem Termin der Nachuntersuchung des Liquors bis zum anderen. Ich habe nicht weniger als 3 Fälle von Suizid erlebt, die diese Angst nicht mehr ausstehen wollten.

Der Verlauf ist manchmal rätselhaft. Manche Fälle heilen aus und bleiben ausgeheilt bis ins hohe Alter. Manche heilen aus, bleiben lange gut, und plötzlich ist es doch wieder da. Das geht mit und geht ohne intensive Behandlung. Das wird jetzt zugegeben, es ist früher geleugnet worden. Der bekannte Dermatologe *Fordyce* in den USA hat sich zu dem Ausspruch berechtigt gefühlt: „Jede wirklich intensiv und sachlich behandelte Syphilis heilt aus." — Ich beneide den Mann um seinen Optimismus. Wir haben das jedenfalls nicht erlebt. Wir haben auch bei sehr gründlich und sehr sachgemäß und ganz modern behandelten Fällen erlebt, daß Rezidive gekommen sind, und diese Hypochondrie ist insofern also auch nicht ungerechtfertigt. Aber sie ist eine furchtbar quälende Krankheit, wie auch *Engel-Reimers* sagte: „Sie glauben gar nicht, lieber Kollege, wie oft der Arzt schlimmer ist als die Krankheit." Das kommt eben alles vor.

Nun brauche ich nicht zu sprechen von einer Frage, die inzwischen erledigt ist: Aber wir haben uns Mühe gegeben, festzustellen, ob es neurotrope, aortotrope oder andere Spezialformen der Spirochäte gäbe. Einer meiner früheren Assistenten hatte bei der Gruppenforschung beobachtet, daß bei einer Puella in einer Nacht sich 4 Leute infiziert hatten und alle 4 Tabes oder Paralyse bekamen. Aber man konnte auch andere Fälle mitteilen, wo eine Serieninfektion eingesetzt hatte und der eine eine Tabes hatte, der andere eine Aortitis und die übrigen frei ausgingen, jedenfalls weder Tabes noch Paralyse bekamen. — Diese Sache ist erledigt, aber es sind Bibliotheken darüber zusammengeschrieben worden.

Sie wissen, jede Neuentdeckung bringt eine Fülle von neuen Geheimnissen. Ich glaube, daß trotz allem Neuen, was wir über die Lues in den letzten 20—30 Jahren gelernt haben, wir doch noch vor vielen Geheimnissen stehen. Ich wünsche Ihnen allen, daß Sie das Gefühl haben: „Wir stehen am sausenden Webstuhl der Zeit und wirken der Gottheit lebendiges Kleid." Versuchen Sie, daß Sie die vielen Fragen lösen helfen! Dann wird die Nachwelt Ihnen dankbar sein. Seien Sie bescheiden und nehmen Sie nicht alles gleich als wahr hin, doch weisen Sie Dinge, die Sie nicht als das Gegenteil beweisen können, nicht unbedingt ab; denn „es gibt viele Dinge zwischen Himmel und Erde, von denen sich unsere Schulweisheit nichts träumen läßt".

DK 616.83 - 002.6

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. *L. Heilmeyer*) und den privaten Kuranstalten in Höchenschwand (Chefarzt: Prof. Dr. med. *K. Wurm*)

Ergebnisse und Bedeutung bronchologischer Untersuchungen bei der Lungensarkoidose (Morbus Boeck)*)**)

von W. SCHIESSLE, K. WURM und H. REINDELL

Zusammenfassung: Die Ergebnisse bronchologischer Untersuchungen bei 126 Sarkoidose-Fällen sind folgende:

1. Bronchoskopie und Bronchobiopsie sind bei der Lungensarkoidose als wichtige diagnostische Routinemethoden zu empfehlen. Es gelingt nicht selten, auch bei differentialdiagnostisch schwierigen Fällen eine sichere Diagnose zu stellen. Niemals sollte auf die gleichzeitige Bronchobiopsie verzichtet werden. Auch ist von der Sekretabsaugung Gebrauch zu machen.

2. Die Bronchographie gibt Aufschluß über den Zustand der mittleren und peripheren Bronchien und ermöglicht genaue Aussagen über den Lappen- und Segmentbefall. In fortgeschrittenen Fällen ergeben sich typische Befunde, die sich auch differentialdiagnostisch verwerten lassen.

3. Die bronchoskopisch bzw. histologisch nachweisbare Miterkrankung der Bronchialschleimhaut ergibt neue Aspekte bezüglich der Pathogenese der Sarkoidose.

Summary: The Results and Importance of Bronchial Investigations in Pulmonary Sarcoidosis (Boeck's Disease). The results of bronchial investigations in 126 cases of sarcoidosis are as follows:

1. Bronchoscopy and bronchial biopsy are recommended as important routine diagnostic measures in cases of pulmonary sarcoidosis. Not uncommonly, a definite diagnosis can be made even in cases with a difficult differential diagnosis. A biopsy of the bronchus should never be omitted at bronchoscopy. Also, it is often possible to make use of the aspirated secretion.

2. Bronchography reveals the state of the medium and peripheral bronchi and permits an exact estimation of the extent to which the different lobes and segments are involved. The more progressed cases show typical findings which are of value in the differential diagnosis.

*) Herrn Prof. *K. Lydtin* zum 65. Geburtstag.

**) Nach einem Vortrag am 19. 10. 1960 in Höchenschwand anläßlich der 19. Tagung der Dtsch. Tuberkulosegesellschaft in Freiburg.

3. The involvement of the bronchial mucous membrane in the disease, which can be demonstrated bronchoscopically and histologically, leads to a new approach to the question of the pathogenesis of sarcoidosis.

Résumé: Résultats et signification de recherches dans la broncho-sarcoïdose (Maladie de Boeck). Les résultats de recherches bronchologiques dans 120 cas de sarcoïdose sont les suivants:

1° La bronchoscopie et la bronchobiopsie sont à recommander dans la broncho-sarcoïdose comme des méthodes courantes importantes de diagnostic. Il n'est pas rare que l'on réussisse à établir un diagnostic sûr, même dans des cas où le diagnostic différentiel était difficile. Jamais on ne devrait renoncer à la bronchobiopsie simultanée. De même il importe de pratiquer fréquemment l'aspiration des sécrétions.

2° La bronchographie renseigne sur l'état des bronches moyennes et périphériques et permet de se prononcer avec précision sur le degré d'infection des lobes et des segments. Dans des cas avancés on relève des constatations typiques qu'il est possible d'apprécier également par diagnostic différentiel.

3° La contamination, démontrable bronchoscopiquement ou histologiquement, de la muqueuse bronchique fournit des aspects nouveaux en ce qui concerne la pathogénèse de la sarcoïdose.

Angesichts der Schwierigkeiten in der Diagnosestellung der Sarkoidose haben bioptische Untersuchungen oft entscheidende Bedeutung. *Benedict* u. *Castelmann* (3) kommt das Verdienst zu, als erste mit der bronchoskopischen Entnahme von Bronchialschleimhaut eine neue Möglichkeit der histologischen Sicherung der Diagnose aufgezeigt zu haben. Der diagnostische Wert dieser Methode wurde von allen Nachuntersuchern (14, 5, 16, 9, 13, 10, 11) anerkannt. Der Prozentsatz positiver Befunde schwankt bei den verschiedenen Autoren, da es sich entweder um kasuistische Mitteilungen oder Untersuchungen an kleineren Serien handelt.

Turiaf u. Mitarb. (17, 18), *Kalbian* (10), *Kämpfer* (11) sowie *Huzly* (8) haben darüber hinaus auf die Wichtigkeit der makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Bronchialschleimhaut hingewiesen und die Verschiedenartigkeit der Schleimhautbilder beschrieben.

Es erschien daher angezeigt, die Methode der Bronchoskopie und Bronchobiopsie in das Programm unserer seit 10 Jahren betriebenen Sarkoidose-Forschung aufzunehmen. Unmittelbarer Zweck ihrer Anwendung war, ihre Leistungsfähigkeit und Grenzen in diagnostischer Hinsicht an dem großen Krankengut von Höchenschwand und Freiburg darzutun und mit ihrer Hilfe zur Klärung differentialdiagnostisch schwieriger Fälle zu gelangen. Ganz besonders kam es uns darauf an, mittels Bronchoskopie und Bronchobiopsie Einblicke in die Pathogenese der Sarkoidose zu gewinnen. Außerdem bot die Bronchobiopsie noch die Möglichkeit, Gewebsmaterial für anderweitige wissenschaftliche Untersuchungen zu entnehmen.

I. Ergebnisse der Bronchoskopie und Bronchobiopsie

Insgesamt wurden während der letzten 2 Jahre 126 Fälle von Sarkoidose durch uns *(Schiessle)* bronchoskopisch untersucht. In jedem Falle wurde Bronchialschleimhaut zur histologischen Untersuchung entnommen*).

Im Hinblick auf unsere Fragestellungen, ganz besonders hinsichtlich der Pathogenese, erschien uns eine Aufgliederung des Krankengutes nach der von uns (19, 6, 20, 21) gegebenen Stadieneinteilung angebracht.

Auf Grund des Thoraxröntgenbefundes bezeichnen wir das doppelseitige Befallensein der mediastinalen Lymphknoten bei normalem Lungenbefund als Stadium I, das nach unserer Auffassung das Primärstadium darstellt. Das Stadium II ist durch Lungenveränderungen charakterisiert, die sich sekundär zu den mediastinalen Lymphknotenschwellungen auf lymphogenem oder hämatogenem Wege hinzugesellen. Dieses Stadium der rein proliferativen Gewebsveränderungen ist noch einer Restitutio ad integrum zugänglich und unterscheidet sich dadurch von dem Stadium III, (= Endstadium), das infolge bereits eingetretener Fibrosierung höchstens noch teilweise rückbildungsfähig ist**).

Unabhängig von dieser Stadiengruppierung wurden Fälle mit einem sogenannten „Minimalbefund" in einer gesonderten Gruppe zusammengefaßt, die sich aus allen drei Stadien rekrutieren. Speziell an Fällen dieser Gruppe sollte gezeigt werden, daß mittels Bronchoskopie und -biopsie eine Diagnosestellung oft auch dann noch ermöglicht wird, wenn der Röntgenbefund wegen geringfügiger oder uncharakteristischer Veränderungen und beim Fehlen einer Verlaufsserie diagnostisch im Stiche läßt. Die Annahme einer Sarkoidose gründete sich in diesen Fällen auf den klinischen Gesamtbefund und die Verlaufsbeobachtungen; zum Teil konnte die klinische Wahrscheinlichkeitsdiagnose durch anderweitige bioptische Untersuchungen (Haut, Lymphknoten) gesichert werden.

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß unter den 126 untersuchten Patienten in 66 Fällen = 52% histologisch das für Sarkoidose charakteristische anatomische Substrat in Form von Epitheloidzellgranulomen nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 1

Ergebnisse von 126 Bronchoskopien mit Bronchobiopsie bei verschiedenen Formen der intrathorakalen Sarkoidose.

Röntgenol. Befund	Anzahl der Fälle	Histolog. Ergebnis der Bronchobiopsien		
		negativ	positiv	%
Stadium I	29	16	13	45%
Stadium II	52	13	39	75%
Stadium III	29	20	9	31%
„Minimalbefunde"	16	11	5	31%
Total	126	60	66	52%

Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, daß der Prozentsatz positiver histologischer Befunde in den verschiedenen Stadien unterschiedlich ist: Stadium II zeigt mit 75% die weitaus häufigste Beteiligung der Bronchialschleimhaut. In dem durch Fibrose ausgezeichneten Endstadium konnten nur in 31% histologisch Epitheloidzellgranulome nachgewiesen werden. Dieser Befund bestätigt unsere bisherigen Erfahrungen, daß auch im Stadium III neben der Fibrosierung noch häufig proliferative Vorgänge sich abspielen, weshalb wir im Endstadium zwischen der gemischten, d. h. noch teilweise rückbildungsfähigen Unterform IIIa und der reinen Fibrose IIIb unterscheiden, welche einer weiteren Rückbildung nicht mehr fähig ist. Nicht immer ist eine solche Aussage an Hand einer Einzel-Röntgenaufnahme möglich. Aus einem positiven Ergebnis der Bronchobiopsie läßt sich also in derartigen Fällen die noch immer vorliegende Krankheitsaktivität erkennen.

*) Die sehr umfangreichen histologischen Untersuchungen wurden vom Pathologischen Institut der Universität Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. F. Büchner) ausgeführt, über die ausführlicher noch an anderer Stelle publiziert werden wird.

**) Vgl. hierzu *Heilmeyer, Wurm* u. *Reindell* (Münch. med. Wschr. [1956], 5, S. 145—151. [Schriftl.]).

Besondere Beachtung verdienen die positiven Befunde im Stadium I. Die Miterkrankung der Bronchialschleimhaut konnte mit dem Nachweis epitheloidzelliger Granulome in 45% der Fälle histologisch erwiesen werden. Darunter befanden sich auch 2 Fälle, in denen die Biopsie innerhalb von 2 Monaten nach akutem Krankheitsbeginn erfolgt ist. Das Ergebnis der Bronchobiopsie wird nur dann als positiv bewertet, wenn sich histologisch die typischen, aus Epitheloidzellen bestehenden Knötchen nachweisen ließen, die meist auch *Langhans*sche Riesenzellen enthalten und von einem mehr oder weniger deutlichen Lymphozytensaum umgeben sind. Erwähnenswert erscheint uns, daß in keinem der negativ bewerteten Fälle histologisch ein vollkommen normales, reizloses Gewebsbild der Schleimhaut vorlag. Immer fanden sich mehr oder minder überwiegend lymphozytäre zellige Infiltrationen, woraus der Histologe auf eine „unspezifische Bronchitis" schloß. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich hier um den gleichen geweblichen Reizzustand handelt, wie er von *Barrie* u. *Bogoch* (2) im Sinne eines Frühstadiums beschrieben wurde, zumal in unseren Untersuchungen solche „Lymphozyten-Nester" bei den positiven Fällen neben den Epitheloidzellgranulomen und von diesen räumlich getrennt ebenfalls nachzuweisen waren.

In Tab. 2 wird gezeigt, daß bei den 126 Bronchoskopien insgesamt 332 Gewebsexzisionen vorgenommen wurden, d. h., daß beim gleichen Patienten in einer Sitzung an zwei bis vier verschiedenen Stellen Schleimhautexzisionen vorgenommen worden sind. Ihre histologische Untersuchung ergab keineswegs immer gleichartige Befunde: Während sich in dem einen Schleimhautpartikelchen typische Epitheloidzellgranulome fanden, wurden in dem anderen Gewebsstückchen nur zellige Infiltrationen festgestellt, oder aber die Epitheloidzellgranulome ließen mehr oder minder deutliche Nekrosen erkennen, also einen mehr in Richtung Tuberkulose weisenden histologischen Befund. Es ist jedenfalls festzuhalten, daß mit steigender Zahl der Probeexzisionen auch der Prozentsatz positiver Befunde ansteigt.

Tabelle 2

Ort und Anzahl der Bronchobiopsien und Ergebnis der histologischen Untersuchung bei 126 Bronchoskopien.

Ort der Gewebsentnahme	Anzahl der Schleimhautexzisionen	Ergebnis der histologischen Untersuchung	
		negativ	positiv
Carina OL/Zw.-Br. re.	108	66	42
Carina ML/UL-Br. re.	115	67	48
Carina SB 6/UL-Basis re.	9	5	4
Carina OL/UL-Br. li.	80	47	33
Carina SB 6/UL-Basis li.	20	11	9
Total	332	196	136

Aus unserer Tab. 2 ist weiterhin der Ort der Probeexzision ersichtlich. Aus technischen Gründen wurden fast ausschließlich die Karinen der Lappenbronchien gewählt. Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Häufigkeit einer positiven Biopsie an den verschiedenen Entnahmestellen nicht signifikant unterschiedlich, wenn auch die Karina ML/UL/Bronchus rechts geringgradig überwiegt. Zusätzlich haben wir in letzter Zeit mehrere transbronchiale Punktionen der Bifurkationsdrüsen im Stadium I mit Erfolg ausgeführt.

Die makroskopischen Schleimhautveränderungen

Das bronchoskopische Bild der Bronchialschleimhautveränderungen bei der Sarkoidose weist bei aller Vielfältigkeit der Befunde doch einige charakteristische Merkmale auf. Einmal kann in seltenen Fällen, trotz histologisch erwiesener Veränderungen, die Schleimhaut normal erscheinen. Dann sind, entsprechend den extramural liegenden Lymphknotenvergrößerungen, Lumeneinengungen vorhanden. Meist sind entzündliche Veränderungen verschiedener Intensität in Form diffuser Rötung, gewöhnlich mit Schleimhautschwellung, bei normaler oder vermehrter Sekretion bis zu schleimig-eitrigen Belägen festzustellen. Als typische Veränderungen finden sich kleine weißlich- gelbliche Knötchen und Platten (Plaques), die je nach dem Grad der Schleimhautentzündung aus dem Niveau hervorragen. Ebenso konnten wir häufig die von *Huzly* beschriebenen und als charakteristisch für Sarkoidose bewerteten Gefäßveränderungen beobachten. Wie bei allen chronisch entzündlichen Vorgängen treten schließlich Wandvernarbungen auf.

Darüber hinaus haben unsere Untersuchungen ergeben, daß das bronchoskopische Schleimhautbild in den verschiedenen Stadien gewisse Unterschiede aufweist.

Im Stadium I kommen neben normalen Schleimhautbildern mehr oder weniger diffuse Rötungen und Schleimhautverdickungen vor, während umschriebene Knötchenbildungen kaum zu sehen sind. Sekretbelag findet sich in der Regel nicht. Oft trafen wir die von *Huzly* beschriebenen Gefäßzeichnungen an, die auf dem geröteten Untergrund in ähnlich eindrucksvoller Weise wie die Fundusgefäße auf der Retina zu erkennen sind (Abb. 1)*). Es handelt sich um parallel, geschlängelt oder gebündelt verlaufende, mittel- bis kleinkalibrige Gefäße, die quer über die Knorpelspangen der großen Bronchien ziehen und am ausgeprägtesten im kranialen Bereich beider OL-Ostien zu finden sind. Dieser für Sarkoidose sehr typische und eindrucksvolle Befund hat jedoch nicht pathognomonische Bedeutung. Die gleichen Bilder konnten wir auch bei gewöhnlicher Hiluslymphknotentuberkulose erleben. Einengungen der Bronchiallumina im Bereich der Haupt- und Lappenbronchien sowie Segmentostien sind entsprechend dem Ausmaß der Drüsenvergrößerungen oft festzustellen. Hingegen konnten wir im Stadium I totale Stenosen mit sekundären Atelektasen nicht beobachten, da anscheinend völlige Stenosierungen allein durch Druckwirkung extramural liegender Drüsen beim Erwachsenen — im Gegensatz zu Kindern — kaum vorkommen.

Im Stadium II sind feine, weißlich-gelbe Knötchenbildungen und Plaques als besonders charakteristischer Befund recht häufig nachzuweisen, wahrscheinlich verursacht durch die subepithelial gelegenen Epitheloidzellgranulome. Entsprechend der jetzt stärkeren Schleimhautentzündung treten die Knötchen und Plaques mehr oder weniger aus dem Niveau hervor (Abb. 2 und 3). Die Gefäßzeichnung verschwindet mehr in der diffus geröteten und verdickten Schleimhaut und nimmt eine bräunliche Färbung an. Die Einengung der Bronchiallumina ist im Stadium II größer als im Stadium I, nicht selten sieht man hochgradige Stenosierungen und gelegentlich totale Verschlüsse, verursacht durch das Zusammenwirken von Schleimhautschwellung, Proliferationen in den Bronchialwandungen und Druck extramuraler Lymphknoten. Vermehrt schleimiger Sekretbelag verleiht der Oberfläche oft glänzendes Aussehen.

Das Stadium III ist durch sklerosierende Schleimhautveränderungen charakterisiert. Bei reinen Fibrosen erscheint die Schleimhaut eher atrophisch, trocken. Knötchen oder Platten sind jetzt so gut wie nicht mehr zu beobachten, auch dann nicht, wenn die histologische Untersuchung das Vorhandensein von Epitheloidzellgranulomen ergibt. Die beschriebene Gefäßzeichnung hingegen ist auch im Stadium III anzutreffen und kommt nur bei atrophischer Schleimhaut zur Darstellung. Im Gegensatz zum Stadium I und vor allem II sind die Bronchiallumina sehr oft auffallend weit,

*) Die Abb. befinden sich auf S. 749.

aber auch wiederum nur dann, wenn keine komplizierende Begleitbronchitis besteht. Hochgradige Stenosierungen an den einsehbaren Bronchien sind nicht so häufig wie erwartet. Es bestehen ganz erhebliche Verlagerungen und Verziehungen des Tracheobronchialbaumes, in erster Linie verursacht durch Schrumpfungsvorgänge innerhalb des Lungenparenchyms. Die schleimig-eitrige Sekretion ist jetzt gewöhnlich bedeutend stärker ausgeprägt als in den beiden anderen Stadien und Ausdruck von Mischinfektionen, die ihrerseits zu zusätzlicher unspezifischer Entzündung und Verdickung der Bronchialschleimhaut führen.

Es hat sich gezeigt, daß die Bronchobiopsie trotz gezielter Gewebsentnahme nicht immer den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen in Fällen ergab, wo bronchoskopisch die charakteristischen Veränderungen vorlagen, und daß in anderen Fällen ein positiver histologischer Befund auch aus makroskopisch normaler oder wenig veränderter Schleimhaut gewonnen werden konnte. Daher sollte in keinem Falle bei der Bronchoskopie die Probeexzision unterlassen werden und die Gewebsentnahme möglichst an zwei bis drei verschiedenen Stellen erfolgen. Negative Ergebnisse der Bronchoskopie und Bronchobiopsie erlauben jedoch den Ausschluß der Diagnose Sarkoidose nicht!

Gewissermaßen als Nebenbefund der Bronchoskopie ergibt sich die Möglichkeit der Untersuchung von Bronchialsekret. Negativer Auskultationsbefund und fehlendes Sputum täuschen nicht selten über die tatsächlich bestehende Bronchusinfektion hinweg, deren Beseitigung mittels Antibiotika auch bei der Lungensarkoidose eine wichtige therapeutische Aufgabe ist. Die bakteriologische Untersuchung des unmittelbar aus den Bronchien gewonnenen Sekretes wird nicht durch Beimengungen der Mundflora und sekundäre Überwucherung durch Saprophyten beeinträchtigt, so daß ihr Ergebnis eine verläßliche Voraussetzung für gezielte Chemotherapie ist. Regelmäßig lassen wir auch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen auf Tuberkelbakterien durchführen.

II. Ergebnisse der Bronchographie

Die Bronchographie ist durch die Darstellbarkeit der mittleren und peripheren Bronchien eine oft notwendige Ergänzung der üblichen Übersichts- und Schichtaufnahmen. Sie erlaubt sichere Aussagen über die Segmenttopik der erkrankten Lungenabschnitte. Gleichzeitig erweitert sie die begrenzte Sichtbarkeit der bronchoskopischen Untersuchung.

41 Fälle von Lungensarkoidose wurden bronchographisch von uns (*Schießle* und *Weinreich*) untersucht. Davon gehören 3 dem Stadium I, 14 dem Stadium II und 24 dem Stadium III an.

Im Stadium I kommen nur geringe Einengungen der Haupt- und Lappenbronchien sowie gelegentlich Verlagerungen des ML-Bronchus vor. Insbesondere sind die peripheren Bronchien völlig normal.

Im Stadium II treten zu den Einengungen und Verlagerungen durch die extramural gelegenen Lymphknotenschwellungen Stenosierungen infolge stärkerer Schleimhautverdickung und beginnender Fibrosierung auf. Gelegentlich sind Mittellappen- und Segmentatelektasen im Bereich von S 2 bis S 6 nachzuweisen (Abb. 4 u. 5). Wandunregelmäßigkeiten können als Ausdruck ungleichmäßiger endo- und peribronchialer Entzündungs- und Zugvorgänge angesehen werden.

Im Stadium III finden sich durch die ausgeprägten Fibrosierungen die eindrucksvollsten Veränderungen am Tracheobronchialsystem. Den hochgradigen Verziehungen, Verlagerungen, Knickungen und Bündelungen der Bronchien in den geschrumpften Lungenpartien steht in den kompensatorisch überdehnten Abschnitten die Spreizung der Bronchien gegenüber (Abb. 6, 7, 8). Wandunregelmäßigkeiten finden sich jetzt fast immer, nicht selten Bronchostenosen, gelegentlich zusammen mit Atelektasen entsprechend den begleitenden Entzündungsvorgängen. Überraschenderweise sind die Bronchien selbst bei hochgradiger Lungenschrumpfung sonst bis zur Peripherie eher weit, mitunter bizarr, korkzieherartig deformiert (Abb. 7). — Zur Erzielung optimaler Bilder halten wir eine gezielte Sondierung und Füllung der interessierenden Bronchien für unerläßlich. Bei fehlendem inspiratorischem Sog können sonst Füllungsstops Atelektasen vortäuschen, die nicht existieren.

Die Bedeutung bronchologischer Untersuchungen bei der Sarkoidose

In klinisch-röntgenologisch nicht eindeutigen Fällen kann auf die Biopsie zwecks Klärung der Diagnose nicht verzichtet werden. Wo einfache Probeexzisionen (Haut, Lymphknoten, oberflächliche Schleimhäute) nicht möglich sind, bietet die Bronchobiopsie nach unseren Erfahrungen in 52% die Chance eines positiven Befundes. Wenn von anderen Autoren höhere Prozentzahlen berichtet wurden, so sehen wir die Erklärung in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Krankengutes. Diagnostisch eindeutige Fälle wurden von uns selten bronchoskopiert, so daß unser Untersuchungsgut durch eine negative Auslese belastet ist. Die Bronchobiopsie ist bezüglich ihrer diagnostischen Ausbeute der *Danielschen* Biopsie (1, 7, 15) etwa gleichwertig. Somit bleibt es der persönlichen Erfahrung überlassen, welcher Methode der Vorzug gegeben wird. Wir ziehen die Bronchobiopsie in Verbindung mit der Bronchoskopie vor, weil die Kenntnis der Schleimhautveränderungen und der Beschaffenheit des Bronchialbaumes auch bei negativem histologischen Befund gewisse diagnostische und therapeutische Hinweise gibt. Gleichzeitig gestattet sie, die Frage einer Bronchusinfektion zu klären.

Bei der **Bewertung histologischer Befunde** im Rahmen der Sarkoidose-Diagnostik hat der Kliniker stets die Begrenztheit ihrer Aussagemöglichkeit zu berücksichtigen. Das gelegentliche Nebeneinander verschiedener Gewebsveränderungen, sei es in Form lymphozytärer Infiltrationen im Sinne einer „unspezifischen Bronchitis", sei es in Form typischer Epitheloidzellgranulome oder von Epitheloidzellknötchen mit Nekrosen, dem für Tuberkulose charakteristischen Substrat, zeigt, daß der histologische Befund nicht einer klinischen Diagnose gleichzusetzen ist. Er kann daher dem Kliniker für seine Diagnose nur ein Baustein sein. Während der negative Befund einer Bronchobiopsie nicht gegen die Diagnose einer Sarkoidose spricht und bei Nachweis auch eines typischen Epitheloidzellgranuloms die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Tuberkulose keineswegs immer behoben sind, erlaubt in anderen Fällen das positive histologische Ergebnis eine sichere Entscheidung gegenüber verschiedenen Krankheitsbildern, wie Lungenfibrose, Silikose, Lymphogranulomatose und anderen.

Die Frage der Ausheilung einer Lungensarkoidose ist weder klinisch noch röntgenologisch in jedem Falle eindeutig zu beantworten. Wir sind nicht immer in der Lage, auf Grund des Röntgenbildes neben bestehenden fibrösen Veränderungen noch vorhandene proliferative Vorgänge und damit eine Aktivität des Krankheitsgeschehens auszuschließen. Das gilt ganz besonders nach vorausgegangener Kortikoid-Therapie. Kontrollbiopsien in derartigen Fällen haben mit dem Nachweis noch vorhandener Epitheloidzellgranulome die noch bestehende Krankheitsaktivität erkennen lassen.

Die mittels Bronchographie gewonnenen Befunde ermöglichen eine Unterscheidung zwischen massiven Infiltrationen bzw. Schwielenfeldern und Atelektasen. Außerdem kann sie bei umschriebenen Aufhellungen zu ihrer Differenzierung beitragen. Echte Kavernenbildungen infolge käsiger Nekrose kommen bei der Sarkoidose nicht vor, häufig aber

Besondere Beachtung verdienen die positiven Befunde im Stadium I. Die Miterkrankung der Bronchialschleimhaut konnte mit dem Nachweis epitheloidzelliger Granulome in 45% der Fälle histologisch erwiesen werden. Darunter befanden sich auch 2 Fälle, in denen die Biopsie innerhalb von 2 Monaten nach akutem Krankheitsbeginn erfolgt ist. Das Ergebnis der Bronchobiopsie wird nur dann als positiv bewertet, wenn sich histologisch die typischen, aus Epitheloidzellen bestehenden Knötchen nachweisen ließen, die meist auch *Langhans*sche Riesenzellen enthalten und von einem mehr oder weniger deutlichen Lymphozytensaum umgeben sind. Erwähnenswert erscheint uns, daß in keinem der negativ bewerteten Fälle histologisch ein vollkommen normales, reizloses Gewebsbild der Schleimhaut vorlag. Immer fanden sich mehr oder minder überwiegend lymphozytäre zellige Infiltrationen, woraus der Histologe auf eine „unspezifische Bronchitis" schloß. Die Vermutung liegt nahe, daß es sich hier um den gleichen geweblichen Reizzustand handelt, wie er von *Barrie* u. *Bogoch* (2) im Sinne eines Frühstadiums beschrieben wurde, zumal in unseren Untersuchungen solche „Lymphozyten-Nester" bei den positiven Fällen neben den Epitheloidzellgranulomen und von diesen räumlich getrennt ebenfalls nachzuweisen waren.

In Tab. 2 wird gezeigt, daß bei den 126 Bronchoskopien insgesamt 332 Gewebsexzisionen vorgenommen wurden, d. h., daß beim gleichen Patienten in einer Sitzung an zwei bis vier verschiedenen Stellen Schleimhautexzisionen vorgenommen worden sind. Ihre histologische Untersuchung ergab keineswegs immer gleichartige Befunde: Während sich in dem einen Schleimhautpartikelchen typische Epitheloidzellgranulome fanden, wurden in dem anderen Gewebsstückchen nur zellige Infiltrationen festgestellt, oder aber die Epitheloidzellgranulome ließen mehr oder minder deutliche Nekrosen erkennen, also einen mehr in Richtung Tuberkulose weisenden histologischen Befund. Es ist jedenfalls festzuhalten, daß mit steigender Zahl der Probeexzisionen auch der Prozentsatz positiver Befunde ansteigt.

Tabelle 2

Ort und Anzahl der Bronchobiopsien und Ergebnis der histologischen Untersuchung bei 126 Bronchoskopien.

Ort der Gewebsentnahme	Anzahl der Schleimhaut-exzisionen	Ergebnis der histologischen Untersuchung	
		negativ	positiv
Carina OL/Zw.-Br. re.	108	66	42
Carina ML/UL-Br. re.	115	67	48
Carina SB 6/UL-Basis re.	9	5	4
Carina OL/UL-Br. li.	80	47	33
Carina SB 6/UL-Basis li.	20	11	9
Total	332	196	136

Aus unserer Tab. 2 ist weiterhin der Ort der Probeexzision ersichtlich. Aus technischen Gründen wurden fast ausschließlich die Karinen der Lappenbronchien gewählt. Wie die Ergebnisse zeigen, ist die Häufigkeit einer positiven Biopsie an den verschiedenen Entnahmestellen nicht signifikant unterschiedlich, wenn auch die Karina ML/UL/Bronchus rechts geringgradig überwiegt. Zusätzlich haben wir in letzter Zeit mehrere transbronchiale Punktionen der Bifurkationsdrüsen im Stadium I mit Erfolg ausgeführt.

Die makroskopischen Schleimhautveränderungen

Das bronchoskopische Bild der Bronchialschleimhautveränderungen bei der Sarkoidose weist bei aller Vielfältigkeit der Befunde doch einige charakteristische Merkmale auf. Einmal kann in seltenen Fällen, trotz histologisch erwiesener Veränderungen, die Schleimhaut normal erscheinen. Dann sind, entsprechend den extramural liegenden Lymphknotenvergrößerungen, Lumeneinengungen vorhanden. Meist sind entzündliche Veränderungen verschiedener Intensität in Form diffuser Rötung, gewöhnlich mit Schleimhautschwellung, bei normaler oder vermehrter Sekretion bis zu schleimig-eitrigen Belägen festzustellen. Als typische Veränderungen finden sich kleine weißlich- gelbliche Knötchen und Platten (Plaques), die je nach dem Grad der Schleimhautentzündung aus dem Niveau hervorragen. Ebenso konnten wir häufig die von *Huzly* beschriebenen und als charakteristisch für Sarkoidose bewerteten Gefäßveränderungen beobachten. Wie bei allen chronisch entzündlichen Vorgängen treten schließlich Wandvernarbungen auf.

Darüber hinaus haben unsere Untersuchungen ergeben, daß das bronchoskopische Schleimhautbild in den verschiedenen Stadien gewisse Unterschiede aufweist.

Im Stadium I kommen neben normalen Schleimhautbildern mehr oder weniger diffuse Rötungen und Schleimhautverdickungen vor, während umschriebene Knötchenbildungen kaum zu sehen sind. Sekretbelag findet sich in der Regel nicht. Oft trafen wir die von *Huzly* beschriebenen Gefäßzeichnungen an, die auf dem geröteten Untergrund in ähnlich eindrucksvoller Weise wie die Fundusgefäße auf der Retina zu erkennen sind (Abb. 1)*). Es handelt sich um parallel, geschlängelt oder gebündelt verlaufende, mittel- bis kleinkalibrige Gefäße, die quer über die Knorpelspangen der großen Bronchien ziehen und am ausgeprägtesten im kranialen Bereich beider OL-Ostien zu finden sind. Dieser für Sarkoidose sehr typische und eindrucksvolle Befund hat jedoch nicht pathognomonische Bedeutung. Die gleichen Bilder konnten wir auch bei gewöhnlicher Hiluslymphknotentuberkulose erleben. Einengungen der Bronchiallumina im Bereich der Haupt- und Lappenbronchien sowie Segmentostien sind entsprechend dem Ausmaß der Drüsenvergrößerungen oft festzustellen. Hingegen konnten wir im Stadium I totale Stenosen mit sekundären Atelektasen nicht beobachten, da anscheinend völlige Stenosierungen allein durch Druckwirkung extramural liegender Drüsen beim Erwachsenen — im Gegensatz zu Kindern — kaum vorkommen.

Im Stadium II sind feine, weißlich-gelbe Knötchenbildungen und Plaques als besonders charakteristischer Befund recht häufig nachzuweisen, wahrscheinlich verursacht durch die subepithelial gelegenen Epitheloidzellgranulome. Entsprechend der jetzt stärkeren Schleimhautentzündung treten die Knötchen und Plaques mehr oder weniger aus dem Niveau hervor (Abb. 2 und 3). Die Gefäßzeichnung verschwindet mehr in der diffus geröteten und verdickten Schleimhaut und nimmt eine bräunliche Färbung an. Die Einengung der Bronchiallumina ist im Stadium II größer als im Stadium I, nicht selten sieht man hochgradige Stenosierungen und gelegentlich totale Verschlüsse, verursacht durch das Zusammenwirken von Schleimhautschwellung, Proliferationen in den Bronchialwandungen und Druck extramuraler Lymphknoten. Vermehrt schleimiger Sekretbelag verleiht der Oberfläche oft glänzendes Aussehen.

Das Stadium III ist durch sklerosierende Schleimhautveränderungen charakterisiert. Bei reinen Fibrosen erscheint die Schleimhaut eher atrophisch, trocken. Knötchen oder Platten sind jetzt so gut wie nicht mehr zu beobachten, auch dann nicht, wenn die histologische Untersuchung das Vorhandensein von Epitheloidzellgranulomen ergibt. Die beschriebene Gefäßzeichnung hingegen ist auch im Stadium III anzutreffen und kommt nur bei atrophischer Schleimhaut zur Darstellung. Im Gegensatz zum Stadium I und vor allem II sind die Bronchiallumina sehr oft auffallend weit,

*) Die Abb. befinden sich auf S. 749.

aber auch wiederum nur dann, wenn keine komplizierende Begleitbronchitis besteht. Hochgradige Stenosierungen an den einsehbaren Bronchien sind nicht so häufig wie erwartet. Es bestehen ganz erhebliche Verlagerungen und Verziehungen des Tracheobronchialbaumes, in erster Linie verursacht durch Schrumpfungsvorgänge innerhalb des Lungenparenchyms. Die schleimig-eitrige Sekretion ist jetzt gewöhnlich bedeutend stärker ausgeprägt als in den beiden anderen Stadien und Ausdruck von Mischinfektionen, die ihrerseits zu zusätzlicher unspezifischer Entzündung und Verdickung der Bronchialschleimhaut führen.

Es hat sich gezeigt, daß die Bronchobiopsie trotz gezielter Gewebsentnahme nicht immer den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen in Fällen ergab, wo bronchoskopisch die charakteristischen Veränderungen vorlagen, und daß in anderen Fällen ein positiver histologischer Befund auch aus makroskopisch normaler oder wenig veränderter Schleimhaut gewonnen werden konnte. Daher sollte in keinem Falle bei der Bronchoskopie die Probeexzision unterlassen werden und die Gewebsentnahme möglichst an zwei bis drei verschiedenen Stellen erfolgen. Negative Ergebnisse der Bronchoskopie und Bronchobiopsie erlauben jedoch den Ausschluß der Diagnose Sarkoidose nicht!

Gewissermaßen als Nebenbefund der Bronchoskopie ergibt sich die Möglichkeit der Untersuchung von Bronchialsekret. Negativer Auskultationsbefund und fehlendes Sputum täuschen nicht selten über die tatsächlich bestehende Bronchusinfektion hinweg, deren Beseitigung mittels Antibiotika auch bei der Lungensarkoidose eine wichtige therapeutische Aufgabe ist. Die bakteriologische Untersuchung des unmittelbar aus den Bronchien gewonnenen Sekretes wird nicht durch Beimengungen der Mundflora und sekundäre Überwucherung durch Saprophyten beeinträchtigt, so daß ihr Ergebnis eine verläßliche Voraussetzung für gezielte Chemotherapie ist. Regelmäßig lassen wir auch mikroskopische und kulturelle Untersuchungen auf Tuberkelbakterien durchführen.

II. Ergebnisse der Bronchographie

Die Bronchographie ist durch die Darstellbarkeit der mittleren und peripheren Bronchien eine oft notwendige Ergänzung der üblichen Übersichts- und Schichtaufnahmen. Sie erlaubt sichere Aussagen über die Segmenttopik der erkrankten Lungenabschnitte. Gleichzeitig erweitert sie die begrenzte Sichtbarkeit der bronchoskopischen Untersuchung.

41 Fälle von Lungensarkoidose wurden bronchographisch von uns (*Schießle* und *Weinreich*) untersucht. Davon gehören 3 dem Stadium I, 14 dem Stadium II und 24 dem Stadium III an.

Im Stadium I kommen nur geringe Einengungen der Haupt- und Lappenbronchien sowie gelegentlich Verlagerungen des ML-Bronchus vor. Insbesondere sind die peripheren Bronchien völlig normal.

Im Stadium II treten zu den Einengungen und Verlagerungen durch die extramural gelegenen Lymphknotenschwellungen Stenosierungen infolge stärkerer Schleimhautverdickung und beginnender Fibrosierung auf. Gelegentlich sind Mittellappen- und Segmentatelektasen im Bereich von S 2 bis S 6 nachzuweisen (Abb. 4 u. 5). Wandunregelmäßigkeiten können als Ausdruck ungleichmäßiger endo- und peribronchialer Entzündungs- und Zugvorgänge angesehen werden.

Im Stadium III finden sich durch die ausgeprägten Fibrosierungen die eindrucksvollsten Veränderungen am Tracheobronchialsystem. Den hochgradigen Verziehungen, Verlagerungen, Knickungen und Bündelungen der Bronchien in den geschrumpften Lungenpartien steht in den kompensatorisch überdehnten Abschnitten die Spreizung der Bronchien gegenüber (Abb. 6, 7, 8). Wandunregelmäßigkeiten finden sich jetzt fast immer, nicht selten Bronchostenosen, gelegentlich zusammen mit Atelektasen entsprechend den begleitenden Entzündungsvorgängen. Überraschenderweise sind die Bronchien selbst bei hochgradiger Lungenschrumpfung sonst bis zur Peripherie eher weit, mitunter bizarr, korkzieherartig deformiert (Abb. 7). — Zur Erzielung optimaler Bilder halten wir eine gezielte Sondierung und Füllung der interessierenden Bronchien für unerläßlich. Bei fehlendem inspiratorischem Sog können sonst Füllungsstops Atelektasen vortäuschen, die nicht existieren.

Die Bedeutung bronchologischer Untersuchungen bei der Sarkoidose

In klinisch-röntgenologisch nicht eindeutigen Fällen kann auf die Biopsie zwecks Klärung der Diagnose nicht verzichtet werden. Wo einfache Probeexzisionen (Haut, Lymphknoten, oberflächliche Schleimhäute) nicht möglich sind, bietet die Bronchobiopsie nach unseren Erfahrungen in 52% die Chance eines positiven Befundes. Wenn von anderen Autoren höhere Prozentzahlen berichtet wurden, so sehen wir die Erklärung in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Krankengutes. Diagnostisch eindeutige Fälle wurden von uns selten bronchoskopiert, so daß unser Untersuchungsgut durch eine negative Auslese belastet ist. Die Bronchobiopsie ist bezüglich ihrer diagnostischen Ausbeute der *Daniel*schen Biopsie (1, 7, 15) etwa gleichwertig. Somit bleibt es der persönlichen Erfahrung überlassen, welcher Methode der Vorzug gegeben wird. Wir ziehen die Bronchobiopsie in Verbindung mit der Bronchoskopie vor, weil die Kenntnis der Schleimhautveränderungen und der Beschaffenheit des Bronchialbaumes auch bei negativem histologischen Befund gewisse diagnostische und therapeutische Hinweise gibt. Gleichzeitig gestattet sie, die Frage einer Bronchusinfektion zu klären.

Bei der **Bewertung histologischer Befunde** im Rahmen der Sarkoidose-Diagnostik hat der Kliniker stets die Begrenztheit ihrer Aussagemöglichkeit zu berücksichtigen. Das gelegentliche Nebeneinander verschiedener Gewebsveränderungen, sei es in Form lymphozytärer Infiltrationen im Sinne einer „unspezifischen Bronchitis", sei es in Form typischer Epitheloidzellgranulome oder von Epitheloidzellknötchen mit Nekrosen, dem für Tuberkulose charakteristischen Substrat, zeigt, daß der histologische Befund nicht einer klinischen Diagnose gleichzusetzen ist. Er kann daher dem Kliniker für seine Diagnose nur ein Baustein sein. Während der negative Befund einer Bronchobiopsie nicht gegen die Diagnose einer Sarkoidose spricht und bei Nachweis auch eines typischen Epitheloidzellgranuloms die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Tuberkulose keineswegs immer behoben sind, erlaubt in anderen Fällen das positive histologische Ergebnis eine sichere Entscheidung gegenüber verschiedenen Krankheitsbildern, wie Lungenfibrose, Silikose, Lymphogranulomatose und anderen.

Die Frage der Ausheilung einer Lungensarkoidose ist weder klinisch noch röntgenologisch in jedem Falle eindeutig zu beantworten. Wir sind nicht immer in der Lage, auf Grund des Röntgenbildes neben bestehenden fibrösen Veränderungen noch vorhandene proliferative Vorgänge und damit eine Aktivität des Krankheitsgeschehens auszuschließen. Das gilt ganz besonders nach vorausgegangener Kortikoid-Therapie. Kontrollbiopsien in derartigen Fällen haben mit dem Nachweis noch vorhandener Epitheloidzellgranulome die noch bestehende Krankheitsaktivität erkennen lassen.

Die mittels Bronchographie gewonnenen Befunde ermöglichen eine Unterscheidung zwischen massiven Infiltrationen bzw. Schwielenfeldern und Atelektasen. Außerdem kann sie bei umschriebenen Aufhellungen zu ihrer Differenzierung beitragen. Echte Kavernenbildungen infolge käsiger Nekrose kommen bei der Sarkoidose nicht vor, häufig aber

„Pseudokavernen" durch bullöse Emphysemblasen. Bei sehr ausgedehnten Lungenveränderungen im Stadium III kann es in ganz seltenen Fällen infolge Ernährungsstörung zur Sequestrierung von Lungengewebe kommen und somit zu echten Höhlenbildungen. Die mitunter in der Röntgenverlaufsserie vorgetäuschte „apikale Wanderung" der im Stadium II in beiden Mittelfeldern und im Stadium III in den Oberfeldern lokalisierten Veränderungen stellt sich bronchographisch überzeugend als Folge einer Schrumpfung im Rahmen zunehmender Fibrosierung dar und nicht als eine echte lokalisatorische Befundänderung durch Erkrankung neuer Lungensegmente. Das bronchographische Bild der fortgeschrittenen Lungensarkoidose ist vielfach in so hohem Grade typisch, daß es sich differentialdiagnostisch gegenüber anderen Fibrosen, z. B. *Hamman-Rich,* gut verwerten läßt.

Neben ihrem diagnostischen und damit auch therapeutischen Wert im Einzelfall sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen allgemein von ganz besonderem pathogenetischem Interesse. Die Miterkrankung der Bronchialschleimhaut bei der Sarkoidose ist seit einiger Zeit bekannt. Doch finden sich nirgends Angaben über die Beziehungen der Bronchialerkrankung zu den verschiedenen Stadien und in zeitlicher Hinsicht zum Krankheitsbeginn. Im Primärstadium der mediastinalen Lymphknotenschwellungen ohne Lungenbeteiligung fiel uns (*Meier* und *Wurm* [12]) auf, in welch hohem Prozentsatz die Patienten über Reizhusten, Oppressionsgefühl, Atembeklemmung und gelegentlich sogar leichtes Asthma klagten. Es handelt sich meist um Initialerscheinungen, die vielfach zum Anlaß einer Röntgenuntersuchung werden, wobei dann eine Sarkoidose im Stadium I, manchmal Stadium I—II, festgestellt wird. Nach den Ergebnissen unserer bronchoskopischen Untersuchungen besteht kein Zweifel, daß diese Beschwerden Begleiterscheinungen der erkrankten Bronchialschleimhaut sind.

Es wurde ausgeführt, daß in 45% des Stadiums I bei der Bronchobiopsie Epitheloidzellgranulome gefunden wurden und auch in allen negativen Fällen zumindest lymphozytäre Zellinfiltrationen im Sinne einer „unspezifischen Bronchitis" festzustellen waren. Über die Bedeutung dieser Zellinfiltrationen besteht noch keine Klarheit. Es ist jedoch festzuhalten, daß in keinem Falle die Bronchialschleimhaut völlig reizlos gefunden wurde.

Diese Befunde in Verbindung mit unseren klinischen Beobachtungen lassen die Annahme zu, daß das Befallensein der Bronchialschleimhaut schon im Krankheitsbeginn erfolgt. Wir vermuten, daß sich hier das Primärgeschehen abspielt. Die regelmäßige Doppelseitigkeit der mediastinalen Lymphknotenschwellungen als zugeordnete regionale Lymphknoten würde hierin ihre Erklärung finden.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß nach Befunden von *Lemoine* und *Chrétien* (pers. Mitt.) bei Lymphogranulomatose die Mitbeteiligung der Bronchialschleimhaut eine Seltenheit ist.

Unentschieden ist vorerst, ob die Krankheitsnoxe zuerst die Schleimhaut befällt und die bilateralen mediastinalen Lymphknoten konsekutiv erkranken oder ob das Agens bei der Inhalation zunächst — ohne röntgenologisch erkennbare Reaktion — die Alveolarwand passiert, mit dem Lymphstrom in die hilären Lymphknoten transportiert wird, hier reaktive Veränderungen hervorruft und erst sekundär nach Durchwanderung der Bronchialwand die Schleimhaut erreicht. Über die Natur des Krankheitserregers wird damit nichts ausgesagt.

Schrifttum: 1. Aikens, R. L.: Canad. med. Ass. J., 81 (1959), S. 891—892. — 2. Barrie, H. u. Bogoch, A.: Amer. J. Pathol., 29 (1953), S. 451. — 3. Benedict, E. W. u. Castlemann, B.: New Engl. J. Med., 224 (1941), S. 186 bis 189. — 4. Goldenberg, G. J. u. Greenspan, R. H.: New Engl. J. Med., 262 (1960), S. 1112—1116. — 5. Harvier, P., Turiaf, J., Claisse, R. u. Rose, J.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris (1950), S. 192—197. — 6. Heilmeyer, L., Wurm, K. u. Reindell, H.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 46—75. — 7. Hedvall, E.: Beitr. Klin. Tuberk., 119 (1958), S. 140—149. — 8. Huzly, A.: Atlas der Bronchoskopie. Thieme, Stuttgart (1960). — 9. Jullien, J. L.: Franç. Méd., 20 (1957), S. 6—7. — 10. Kalbian, V. V.: Thorax, 12 (1957), S. 18—23. — 11. Kämpfer, R.: Tuberk.-Arzt, 13 (1959), S. 261—273. — 12. Meier, G. u. Wurm, K.: Beitr. Klin. Tuberk., 123 (1960), S. 90—97. — 13. Meyer, A., Chrétien, J. u. Schimmel, H.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris (1957), S. 19. — 14. Ohlsen, A. M.: Amer. J. Otol., 55 (1946), S. 629. — 15. Shields, T. W., Leeds, W. M. u. Fox, R. T.: Ann. Surg., 148 (1958), S. 184—188. — 16. Siltzbach, L. E. u. Sones, M. L.: Mount Sinai Hosp. N. Y., 19 (1952), S. 473. — 17. Turiaf, J., Marland, P., Rose, Y. u. Sors, C.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 68 (1952), S. 1098—1115. — 18. Turiaf, J. u. Brun, J.: La Sarkoidose endothoracique de Besnier-Boeck-Schaumann. Exp. Sci. franç., Paris (1955). — 19. Wurm, K. u. Reindell, H.: Vortr. Med. Ges. Freiburg (1. 12. 1953), ref. Klin. Wschr. (1954), S. 1019. — 20. Wurm, K. u. Reindell, H.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1292—1301. — 21. Wurm, K., Reindell, H. u. Heilmeyer, L.: Der Lungenboeck im Röntgenbild. Thieme, Stuttgart (1958).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. W. Schiessle, Med. Univ.-Klinik, Freiburg/Br., Prof. Dr. med. K. Wurm, Höchenschwand/Schwarzwald u. Prof. Dr. med. H. Reindell, Med. Univ.-Klinik, Freiburg/Br.

DK 616.24 - 002.182 - 073.755.4

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn (Direktor: Professor Dr. med. *A. Heymer*)

Das metastasierende Dünndarmkarzinoid

von E. BARTH u. E. MUNDT

Zusammenfassung: An Hand einer eigenen Beobachtung wird das Krankheitsbild des metastasierenden Dünndarmkarzinoids eingehend dargestellt. Die physiologische und pharmakologische Bedeutung des Serotonins, des Wirkstoffes der „Hellen Zellen", aus denen das Karzinoid besteht, wird beschrieben. Durch das Serotonin, das Stoffwechselprodukt der „Hellen Zellen", kommt es zu einer endogenen Vergiftung, die regelmäßig zum Tode führt. Serotonin ist in der Natur weit verbreitet. Es wird über die Behandlung des Leidens mit Chlorpromacin, einem Phenothiazin-Präparat, berichtet, das auf das Serotonin antagonistisch wirkt.

Summary: Metastasizing Carcinoid of the Small Intestine. The features of the disease, metastasizing carcinoid of the small intestine, are fully illustrated by means of a description of one selected personal case. The physiological and pharmacological importance of serotonin, the active substance in the "pale cells" of the carcinoid, is mentioned. Serotonin, which is a product of the metabolism in the "pale cells", induces an endogenous poisoning which always ends in death. Serotonin is widely distributed in nature. The treatment of the disease with Chlorpromazine, a phenothiazine preparation which acts as an antagonist to serotonin, is reported.

Résumé: Le carcinoïde métastasiant de l'intestin grêle. A la lumière d'une observation personnelle, les auteurs exposent de façon détaillée le tableau clinique du carcinoïde métastasiant de l'intestin grêle. La signification physiologique et pharmacologique de la sérotonine, principe actif des « Cellules claires », dont se compose le carcinoïde, fait l'objet d'une description. La sérotonine, produit métabolique des « Cellules claires », provoque une intoxication endogène qui est toujours mortelle. La sérotonine est très répandue dans la nature. Les auteurs rapportent au sujet du traitement de ce mal par la chloropromacine, produit à base de phénothiazine, qui exerce une action antagoniste sur la sérotonine.

1931 beschrieb *Cassidy* zum ersten Male ein Krankheitsbild mit folgender Symptomatologie: 1. Durchfälle, die zeitweise mit kolikartigen Schmerzen einhergehen, 2. Hitzewallungen, von ihm „flushs" (nach *Waldenström* Phenomenal Flushing) genannt, und 3. eine Endokarditis des rechten Herzens. Seither ist dieses Krankheitsbild von zahlreichen Autoren beobachtet und geklärt worden. Bei dieser Krankheit wurden regelmäßig metastasierende Dünndarmkarzinoide in Verbindung mit einer Rechtsendokarditis, meist einer Pulmonalstenose, gefunden. Das klinische Bild ist sehr eindrucksvoll. Mehrmals täglich treten Hitzewallungen auf, die mit einer Rötung oder purpurnen Verfärbung des Gesichtes bzw. der oberen Körperhälfte einhergehen. Gleichzeitig bestehen unstillbare Durchfälle. Fast stets ist eine erhebliche Lebervergrößerung nachweisbar.

Eigene Beobachtung:

C. P., 33j. Mann mit unauffälliger Familienanamnese. Als Kind Masern und Röteln. Sein Magen sei nie richtig in Ordnung gewesen, und er habe schon früher häufig an Durchfällen gelitten. Mit 19 Jahren Gelbsucht. 21j. war er einmal beim Schwimmen ins Wasser gestoßen worden; er sei dabei sehr erschrocken, sein Gesicht habe sich verkrampft, anschließend sei zum erstenmal eine starke Hitzewallung mit Rotfärbung des Gesichts aufgetreten sowie Durchfälle. Diese „Anfälle" haben sich seither in ähnlicher Form laufend wiederholt. Er verspüre zuerst eine Hitzewallung im Kopf, die mit Herzklopfen und Rötung des Gesichts einhergehe, anschließend komme es zu teilweise schmerzhaften Diarrhoen. 1954—1957 war der Patient in Ägypten. Dort machte er eine Dysenterie durch (Schrigella). Auch in Ägypten während des ganzen Aufenthaltes die oben beschriebenen Anfälle. 1957 in der Schweiz. Damals fiel ihm auf, daß nicht nur anfallsweise die Rötung im Gesicht auftrat, sondern daß das Gesicht fast ständig rot blieb. Allmählich habe sich die Rotfärbung der Haut auch auf den Hals und die obere Brustpartie ausgedehnt. In jener Zeit habe man auch ein Herzgeräusch festgestellt, es allerdings nicht deuten können.

In den letzten Wochen vor der Aufnahme haben die Durchfälle an Häufigkeit zugenommen. Zu den Hitzewallungen und dem Herzklopfen kam eine anfallsweise Atemnot.

Bei der Aufnahme am 2. 12. 1958 bot der Pat. das klassische Bild eines metastasierenden Dünndarmkarzinoids. Das Gesicht war dunkelrot, ebenfalls der Hals, die obere Brust- und Rückenpartie sowie die Oberarme. Es bestand eine deutliche Lippenzyanose, während eine Schleimhaut- und Akrozyanose fehlte. Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel waren nicht vorhanden. Täglich waren etwa 20 Flushs zu beobachten. Die Gesichts- und Kopfhaut zeigte eine seborrhoische Dermatitis, ebenso waren auf der Brust seborrhoische Hautveränderungen festzustellen. Die Zunge war hochrot und etwas geschwollen, die Mundwinkel hatten Rhagaden. Es bestand eine konjunktivale Injektion der Skleren. Ein Ikterus war nicht nachzuweisen. Sonst war die Haut unauffällig, Ödeme und Drüsenschwellungen bestanden nicht. Über den Lungen konnte man zeitweise reines Vesikuläratmen, dann wieder ein verlängertes Exspirium mit trockenen Nebengeräuschen auskultieren. Die Vitalkapazität betrug 4300 ccm (im Anfall 3100 ml). Über dem Herzen hörte man ein holosystolisches Geräusch mit p.m. über der Pulmonalklappe. Das Geräusch wurde in den Rücken paravertebral links fortgeleitet. Der Blutdruck betrug 115/70 mm Hg. Der Leib war weich. Die Leber überragte den Rippenbogen um 5 Querfinger, war von vermehrter Konsistenz und glatt. Die Milz war nicht vergrößert. Die Extremitäten waren frei, das Reflexverhalten unauffällig.

Laboruntersuchungen:

BKS 2/4 bzw. 3/7 mm n. W., HB 14,2 g%, Ery 4,72 Mill., HbE 32,5, Leuko 5200, Differential: Stab. 3, Segment. 67, Eos. 4, Baso. 1, Lympho. 16, jg. Lympho. 1, Mono. 8; Serum-Bilirubin 1,9 mg%, direkt: neg. *Takata* über 100 mg%, *Weltmann:* 5 Röhrchen, Thymoltest: neg., Serum-Eisen 118 γ%, Serum-Kupfer 130 γ%, Na 144,0 mäq/l, K 4,2 mäq/l, Cl 103,3 mäq/l. Gesamt-Cholesterin 155 mg%, freies Cholesterin 52 mg%. Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen, die im Physiologischen Institut der Universität Bonn durchgeführt wurden, ergaben außer einer geringen Verminderung des Antithrombins keine Abweichungen von der Norm. Das Gesamteiweiß betrug 8,0 g% bei einem γ-Globulin von 1,36 g%. Die Thrombozyten schwankten um 150 000. Die Serum-Diastase betrug 16 E. Der Magensaft war anazide. Im Urin war ständig eine Opaleszenz nachzuweisen, Zucker und Bilirubin waren negativ, ebenso Kälteurobilinogen. Mikroskopisch war eine Hämaturie festzustellen.

Da der Patient das klassische Bild eines metastasierenden Dünndarmkarzinoids bot, haben wir die Oxyindolessigsäureausscheidung im Urin untersucht. Im Papierchromatogramm wanderte die Oxyindolessigsäure und ließ sich mit *Ehrlichs* Reagens blau färben.

Nach der von *Udenfriend* angegebenen Methode konnten wir auf eine Ausscheidung schließen, die über 300 mg in 24 Stunden lag.

Röntgenologisch ließ sich bei mehreren Kontrollen der Primärtumor nicht nachweisen. Auffallend war nur die stark beschleunigte Passage. 2 hpc. war das Kontrastmittel bereits aus dem Kolon entleert.

Wegen der erheblichen Lebervergrößerung laparoskopierten wir den Pat. Bei guter Übersicht war die erheblich vergrößerte und stumpfrandige Leber zu sehen. Sie überragte den Rippenbogen in beiden Lappenanteilen um 5 Querfinger und reichte nach links bis in den Bereich des linken Zwerchfellwinkels. Sie bedeckte den Magen und wahrscheinlich die nicht einsehbare Milz. Die Leberoberfläche war glatt, die Farbe rotbraun. Herdförmige Vorwölbungen waren nicht einstellbar, es waren lediglich einzelne alte perihepatitische Narben festzustellen. Das Ligamentum teres zeigte keine Auffälligkeiten. Das Peritoneum parietale und die sichtbaren Dünndarmschlingen zeigten weder knötchenförmige Veränderungen noch tumoröse Vorwölbungen. Aus dem lateralen Bereich des rechten Lappens wurde gezielt punktiert. Das Material wurde im Pathologischen Institut der Universität untersucht. Histologisch wurde eine normale Leberstruktur festgestellt. Außer einer mäßiggradigen Erweiterung der Zentralvenen konnte kein besonderer Befund erhoben werden. Offensichtlich wurde bei der Punktion keine Metastase getroffen.

Das Ekg zeigte einen regelmäßigen Sinusrhythmus bei Rechtstyp. P war auf 0,12 sec. verbreitert. Zeichen einer deutlichen Rechtsüberlastung bestanden nicht. Phonokardiographisch konnten wir ein lautes holosystolisches Geräusch mit p.m. über der Pulmonalis registrieren.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich bei dem metastasierenden Dünndarmkarzinoid um ein Adenom der sogenannten **„Hellen Zellen"**, die *Feyrter* 1938 erstmalig beschrieb. Das „Helle-Zellen-System" fand er bei Vertebraten in der Magenschleimhaut, aber auch in anderen Organen, wie Trachea, Lunge, Gallenblase, Pankreas und Urogenitaltrakt. Bei diesen „Hellen Zellen" kommt es nicht selten zu einer Sprossung in die Tiefe, einer sogenannten „endophytischen Knospung", die mit einer Ablösung vom Mutterboden einhergeht. Aus solchen

Knospungen können dann solide Adenome hervorgehen, wie die Karzinoide sie darstellen. Etwa in 1% der Fälle kommt es zu maligner Entartung.

Die Größe der Karzinoide ist unterschiedlich. Zum Teil sind sie nur stecknadelkopfgroß und entgehen somit leicht dem Nachweis. Fast ausnahmslos erreichen dagegen die Metastasen eine beträchtliche Größe. Sie werden mit großer Regelmäßigkeit in den regionalen Lymphknoten und in der Leber gefunden und erreichen dort häufig Apfelgröße. Die Metastasierung erfolgt ferner oft in die mesenterialen Lymphknoten, das Pankreas, die Nieren und die Ovarien. Eine Metastasierung in die Lungen ist selten.

Während das Karzinoid im Dünndarm und der Appendix ziemlich häufig als relativ harmloser Nebenbefund beobachtet wird — zum Teil kommt es auch im Uterus oder den Lungen vor —, stellt das metastasierende Dünndarmkarzinoid mit seinen Folgeerscheinungen eine bösartige und regelmäßig zum Tode führende Krankheit dar. Zum Teil liegt dies an der Lokalisation der Metastasen (Leberpforte), weit mehr jedoch noch hängt es von der „endogenen Vergiftung" ab, die durch das maligne Karzinoid bzw. dessen Stoffwechselprodukte hervorgerufen wird.

Erspamer hat erstmalig 1952 aus den „Hellen Zellen" der Magenschleimhaut einen Stoff extrahiert, das Enteramin. Später hat dann *Page* ebenfalls diesen Stoff nachweisen können. Das Enteramin oder **Serotonin,** ein „biogenes" Amin, ist das spezifische Sekret der „Hellen Zellen", die auch als enterochromaffines System bezeichnet werden. Beide Autoren konnten nachweisen, daß dieser körpereigene Stoff im Blut von Gesunden in einer Konzentration von etwa 10 γ% vorkommt. *Ratzenhofer* und *Lembeck* konnten beweisen, daß Serotonin in den Adenomen der „Hellen Zellen" in großer Menge vorhanden ist. Daneben kommt das Serotonin auch noch in den Blutplättchen und einigen zentralnervösen Strukturen vor.

Chemisch ist das Serotonin ein 5-Hydroxytryptamin. Die Aminosäure Tryptophan wird durch Tryptophanoxydase in Oxytryptophan übergeführt. Dieses wird dann durch die Oxytryptophanoxydase in Oxytryptamin (Serotonin = Enteramin) verwandelt. Diesem Oxytryptamin kommt wahrscheinlich eine physiologische Bedeutung zu, auf die wir später eingehen werden. Das Serotonin wird mit Hilfe von Aminooxydase desaminiert zu Hydroxyindolazetaldehyd, das dann zu 5-Hydroxyindolessigsäure oxydiert wird. In dieser Form wird es im Urin ausgeschieden und ist dort mit verschiedenen Methoden nachweisbar.

Die erhöhte Ausscheidung von Hydroxyindolsäure läßt sich im Hochspannungspherogramm nachweisen und nach Eliminierung der Fraktion quantitativ-photometrisch gegen eine bekannte Menge auswerten. Bei Abwesenheit von anderen Ketokörpern im Urin kann man qualitativ die Substanz papierchromatographisch nachweisen.

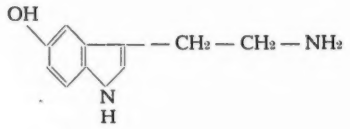
Udenfriend fand bei Gesunden eine Ausscheidung im 24-Stunden-Harn von 2—8 mg. Er beschrieb mit Mitarbeitern eine relativ einfache Untersuchungsmethode, die auch quantitative Rückschlüsse zuläßt.

Man versetzt eine bestimmte Menge Harn mit 1-nitroso-2-naphthol. Bei normaler Oxyindolessigsäureausscheidung färbt er sich gelblich, bei einer Ausscheidung von über 40 mg (24 Stunden) purpurfarben, und bei einer Ausscheidung von mehr als 300 mg in 24 Stunden färbt sich die Probe fast schwarz. Der Test wird durch Ketosäuren gehemmt. Der Urin muß also vorher darauf untersucht werden.

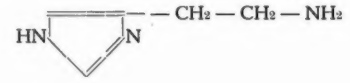
Die physiologische Bedeutung des Serotonins wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. Die pharmakologische Wirkung zeigt sich in erster Linie in einer Kontraktion der glatten Muskulatur des Darmkanals, der Bronchien, des Uterus und der Gefäße. Die Wirkung auf die Kreislauforgane ist sehr variabel und hängt stark von dem neurogenen Gefäßtonus ab. Es ist nachweisbar, daß es bei Serotoninmangel infolge der verminderten Gefäßkontraktion zu einer Verlängerung der Blutungszeit kommt. Bei Blutungen wird Serotonin aus den zerfallenden Blutplättchen freigesetzt und trägt durch die von ihm hervorgerufene Vasokonstriktion zur Blutstillung bei. *Hegglin* und *Langemann* führen die Verkürzung der Blutungszeit allerdings auf eine direkte Abdichtung der Gefäße durch die Thrombozyten zurück. Sie konnten bei Ratten nach Serotoningabe einen signifikanten Thrombozytenanstieg feststellen. Wir konnten bei unserem Patienten keine deutliche Abhängigkeit der Thrombozytenzahl von „Flushs" und freiem Intervall feststellen. Die Thrombozytenzahl zeigte wohl Schwankungen, erreichte jedoch nie so hohe Werte wie bei dem von *Hegglin* beobachteten Kasus, bei dem sie von 250 000 5—10′ nach dem Flush auf über 500 000 anstieg.

Es ist ferner wahrscheinlich, daß das Serotonin für die normale Darmperistaltik mitverantwortlich ist. Bei vermehrter Produktion kommt es dann zu schmerzhaften, wäßrigen Diarrhoen. Wahrscheinlich liegt aber nicht nur eine erhöhte Peristaltik des Darmes vor. *Lauda* nimmt eine durch Sorotonin bedingte Transsudation in den Darm an, die dann zu den wäßrigen Stühlen führt.

Einige Beobachtungen lassen auch daran denken, daß das Serotonin eine Beziehung zur Anaphylaxie hat. Chemisch besteht eine gewisse Verwandtschaft der Strukturen zwischen Histamin, dessen Beziehung zur Anaphylaxie lange bekannt ist, und Serotonin.



Serotonin



Histamin

Beide Amine kommen in den Blutplättchen und den Mastzellen des Gewebes, die bei einer anaphylaktoiden Reaktion in Mitleidenschaft gezogen werden, gemeinsam vor. Von *West* und auch von *Waalkes u. Mitarb.* konnte gezeigt werden, daß Serotonin und Histamin im Plasma von sensibilisierten Tieren sofort nach Injektion des Antigens freigesetzt werden. *Herxheimer* zweifelt eine Wirkung des Serotonins an, da der spezifische Serotoninhemmstoff, das Lysergsäurediäthylamid, prophylaktisch gegeben, bei sensibilisierten Meerschweinchen das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks nicht verhindern kann. Im Tierversuch läßt sich die Serotoninwirkung auf den Rattenuterus und das Atemvolumen durch Antihistaminika, stärker noch durch Phenothiazine, z. B. Chlorpromazin, aufheben. Diese Stoffe zeigen ferner eine deutliche Wirkung auf das Serotoninödem der Rattenpfote.

Erspamer sieht in der antidiuretischen Wirkung des Serotonins die hervorstechendste physiologische Bedeutung. Nach seinen Untersuchungen geht die verminderte Wasserausscheidung mit einer Reduzierung der Chloridausscheidung einher. Thiosulfat und p-Aminohippursäure werden im Versuch ebenfalls verlangsamt ausgeschieden. Er führt diese Erscheinungen auf eine Konstriktion

der zuführenden Nierengefäße zurück, daneben nimmt er an, daß auch die Durchblutung der peritubulären Gefäße vermindert wird.

Später konnten *Hedinger* u. *Langemann* bei Ratten nach Serotoninbehandlung schwere Nierenschäden nachweisen. Sie fanden Rindennekrosen, die sie ebenfalls für eine Folge der Vasokonstriktion durch Serotonin hielten.

Bei ausgeprägten Fällen von metastasierendem Dünndarmkarzinoid werden zuweilen pellagraähnliche Hautveränderungen beschrieben. Es ist bekannt, daß zwischen Tryptophan und Nikotinsäure bzw. Nikotinsäureamid, eine Beziehung besteht. *Krehl u. Mitarb.* konnten nachweisen, daß junge Ratten, die niacinfrei ernährt wurden, normal gediehen, wenn man ihnen reichlich Tryptophan verfütterte. Für den Menschen gilt dies nur zum Teil, da er Niacin nicht unbegrenzt synthetisieren kann. Er kann das Vitamin in geringem Maße aus Tryptophan in der Leber sowie durch bakterielle Synthese im Darm herstellen. Der Stoffwechselbedarf kann hiermit jedoch nicht gedeckt werden, so daß er auf die Zufuhr des Vitamins angewiesen ist. *Udenfriend u. Mitarb.* stellten die Hypothese auf, daß die beim metastasierenden Dünndarmkarzinoid beobachteten Hautveränderungen dadurch entstehen, daß das Tryptophan, das zur Bildung des PP-Faktors notwendig ist, dem Organismus nicht mehr in ausreichender Menge zur Verfügung steht, weil bei dieser Krankheit Tryptophan über Oxytryptophan zu Oxytryptamin (Serotonin) abgebaut wird. Dies dürfte u. E. nicht der einzige Faktor in diesem Geschehen sein, da bei der Synthetisierung des Niacins in der Leber und im Darm nur ein Anteil der physiologisch notwendigen Niacinmenge entsteht. Durch die erheblich beschleunigte Darmpassage der Nahrung kommt es zu einer mangelhaften Resorption vieler Stoffe, darunter wahrscheinlich auch des Niacins. Man darf die Hautsymptome deswegen nicht einseitig auf den Abbau des Tryptophans zu Serotonin zurückführen, sondern auf die jahrelang bestehenden und therapieresistenten Diarrhoen, die durch die ungenügende Resorption zu einem Mangelsyndrom führen können.

Die Endokarditis, die beim metastasierenden Dünndarmkarzinoid mit Regelmäßigkeit beobachtet wird, ist nach *Hegglin, Langemann* und *Zollinger* als Folge der direkten Einwirkung des Serotonins auf die Herzwand aufzufassen, da sie nur im rechten Herzen anzutreffen ist und somit auf dem Wege liegt, den das Serotonin nimmt, das ja zum größten Teil aus den Lebermetastasen stammt. *Rossi u. Mitarb.* konnten bei Kaninchen nach Serotoninbehandlung eine Arteriosklerose feststellen, die vorzugsweise die Pulmonalarterien betraf. Die Ursache dieser selektiven Schädigung ist nicht geklärt. Es ist möglich, daß die Monoaminooxydase, deren Wirkung vom Partialdruck des Sauerstoffs abhängig ist, hier in dem sauerstoffarmen Blut kaum zur Wirkung kommt. Die Annahme der Endokardschädigung durch lokale Irritation wird durch die Beobachtung *Feyrters*, der bei pulmonalen Karzinoidfällen eine linksseitige Endokardfibrose fand, bestätigt.

Das Vorkommen des Serotonins im Zentralnervensystem läßt auch an eine physiologische Bedeutung des Stoffes denken. Serotonin kommt ähnlich wie Noradrenalin in den phylogenetisch älteren Teilen des Stammhirns in der höchsten Konzentration vor, ebenso die Bildungs- und Abbaufermente dieser Stoffe. Rinde und Kleinhirn enthalten nur wenig, die peripheren Nerven gar kein Serotonin. Bei Mollusken und Krustazeen enthalten die Ganglien und Herznerven mehr Serotonin als Azetylcholin, und die Erregungsübertragung wird bei diesen Tieren „serotoninergisch" vermittelt. Es ist durchaus möglich, daß auch bei den Vertebraten neben den cholinergischen und noradrenergischen noch „serotoninergische" Erregungsübertragungen bestehen. Beobachtungen *Fröhlichs* zeigten bei Säugetieren, daß die „Hellen Zellen" der Bronchialschleimhaut elektiv an isolierte Nervenfaserendigungen angeschlossen waren. Er nimmt eine afferente sensible Funktion dieser nervalen Strukturen an und hält die „Hellen Zellen" für Chemorezeptoren. Serotonin ist als Indolabkömmling den „Psychotika, Phantastika und Halluzinogenen", wie z. B. Bufotenin, aber auch dem Reserpin, Rescinnamin und letzten Endes auch dem Lysergsäurediäthylamid verwandt.

Es handelt sich bei dem metastasierenden Dünndarmkarzinoid um ein Geschwulstleiden, vergleichbar dem Phäochromozytom. Durch das Serotonin, das Stoffwechselprodukt der „Hellen Zellen", die man als „parakrine" Drüsen bezeichnen kann, kommt es zu einer endogenen Vergiftung, die schließlich zum Tode führt.

Unser Patient war einige Zeit mit Megaphen behandelt worden. Nach anfänglicher Besserung störte die dabei auftretende Müdigkeit den Patienten erheblich, so daß er das Medikament schließlich nicht mehr nahm. Die Zahl der Flushs ging von etwa 20—30 pro Tag auf 7 zurück, die der Diarrhoen von 10—15 auf 5—7. Der Patient wurde schließlich in Holland operiert. Der Primärtumor war ein kleines Karzinoid des Ileums von 2,75 cm Durchmesser. Dieses wurde reseziert. Gleichzeitig waren faustgroße, karzinomatöse Lymphknoten am Oberrand des Pankreas und eine Metastasenleber zu beobachten. Postoperativ kam der Patient durch einen Kreislaufkollaps ad exitum.

Bei der Sektion wurde eine stark vergrößerte Leber (Gewicht 5540 g) gefunden. Am Leberhilus und in den Lymphknoten oberhalb des Pankreas waren Metastasen nachweisbar. Im Herzmuskel fand man eine nußgroße und eine linsengroße Metastase, ferner eine nußgroße Metastase im Bereich des unteren Pols der linken Niere. Die Lungen waren frei von Metastasen. Im rechten Herzen war eine Pulmonalstenose mit Rechtshypertrophie festzustellen.

Schrifttum: Björk, G., Axen, O. and Thorson, A.: Amer. Heart. J., 44 (1952), S. 143. — Cassidy, M. A.: Proc. Roy. Soc. Med., 24 (1930/31), S. 139. — Erspamer, V.: Pharmak. Rev., 6 (1954), S. 625. — Feyrter, F.: Über die peripheren endokrinen Drüsen des Menschen. Wien (1953); Wien. klin. Wschr., 72 (1960), 22, S. 386. — Hedinger, Chr. u. Gloor, R.: Schweiz. med. Wschr., 84 (1954), S. 942. — Hedinger, Chr. u. Langemann, H.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 368. — Hegglin, R. u. Langemann, H.: Helv. med. Acta, 22 (1955), S. 463. — Heilmeyer, L., Kühn, H. A., Clotten, R. u. Lippe, A.: Dtsch. med. Wschr., 14 (1956), S. 501. — Heilmeyer, L. u. Clotten, R.: Dtsch. med. Wschr. (1958), S. 617. — Herxheimer, H.: J. Physiol., 178 (1955), S. 435. — Isler, P. u. Hedinger, Chr.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 4. — Langemann, H.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 957. — Lauda, E.: Wien. klin. Wschr., 72 (1960), 22, S. 393. — Möller, K. O.: Pharmakologie, Basel (1958), S. 472. — Page, I. H.: Amer. Heart J., 38 (1949), S. 1; J. Pharmac., 105 (1952), S. 58; Physiol. Rev., 34 (1954), S. 563. — Ratzenhofer, M. u. Lembeck, F.: Z. Krebsforsch., 60 (1954), S. 169. — Scholte, A. J.: Beitr. path. Anat., 86 (1931), S. 440. — Sjoerdsma, A., Weissbach, J. and Udenfriend, S.: Amer. J. Med., 20 (1956), S. 520. — Thorson, A., Björk, G., Björkman, G. and Waldenström, J.: Amer. Heart J., 47 (1954), S 795.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. E. Mundt u. Dr. med. E. Barth, Med. Univ.-Klinik, Bonn, Venusberg.

DK 616.341 - 006.86

Aus der Medizinischen Klinik (Leiter: Prof. Dr. med. *R. Emmrich*) und der Chirurgischen Klinik (Leiter: Prof. Dr. med. *H. Uebermuth*) der Karl-Marx-Universität Leipzig

Klinik und neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild des perniziösen Hyperinsulinismus

von W. HELBIG, R. REDING und W. GROHMANN

Zusammenfassung: Es wird eingehend über die Klinik des perniziösen Hyperinsulinismus berichtet, um die Kenntnisse dieser immer wieder fehlgedeuteten Krankheit weiter zu verbreiten.

Besondere Hinweise für die außerordentlich wichtige Früherkennung werden gegeben.

Zwei ausgewählte Epikrisen veranschaulichen die Problematik und zeigen einige neue bzw. bisher nur einmal veröffentlichte Besonderheiten dieses Krankheitsbildes.

Summary: Clinical Features and New Knowledge of the Disease Pernicious Hyperinsulinism. The clinical symptoms of pernicious hyperinsulinism are thoroughly described, in order to further knowledge of this frequently misinterpreted disease.

Special reference is made to the great importance of early diagnosis.

Two selected case histories illustrate the problems and demonstrate some peculiarities of this disease, which are either new or have only been published once before.

Résumé: Clinique et enseignements nouveaux du tableau clinique de l'hyperinsulinisme pernicieux. Les auteurs rapportent de façon détaillée au sujet de l'hyperinsulinisme pernicieux dans le but de poursuivre la diffusion des connaissances touchant cette affection toujours mal identifiée.

Ils donnent des indications particulières pour le diagnostic précoce extrêmement important.

Deux épicrises triées sur le volet illustrent la problématique et montrent quelques particularités nouvelles ou publiées qu'une seule fois à ce jour de ce tableau clinique.

Die **Diagnose von Anfallsleiden mit Bewußtseinsstörungen** erfordert ein reiches Maß an klinischer Erfahrung und mitunter großen Aufwand an Laboratoriums-Untersuchungen. An erster Stelle dieser paroxysmalen Bewußtseinsstörungen wäre der epileptische Formenkreis und das tetanische Syndrom zu nennen. Weiterhin gehören hierher Psychosen, Vergiftungen (Alkohol, Schlafmittel), Hirnkontusionen, *Adam-Stokes*sche- und Kleinhirnanfälle (cerebellar fits) sowie endokrine Entgleisungen. Unter letzteren ist auch das Symptom der Hypoglykämie einzuordnen, welches nicht immer sofort erkannt bzw. nicht richtig gedeutet wird. Oft laufen solche Pat. unter einer falschen Diagnose und werden, wie aus der Literatur bekannt ist *(Katsch, Bernhard, Linder, Mandl, Neugebauer, Sachsse, Smith, Wagner u. a.)* jahrelang allen erdenklichen therapeutischen Maßnahmen unterzogen. An den nicht seltenen **Hyperinsulinismus** wird dabei nicht gedacht, obwohl nach *Wagner* Inselzelladenome 1‰ des gesamten Sektionsgutes ausmachen. Man unterscheidet nach *Bernhard, Berger, Cohn* u. *Hess* einen organischen, primären von einem funktionellen, sekundären Hyperinsulinismus.

Die Formen des Hyperinsulinismus (n. *Bernhard*)

I. Die organische (primäre) Form des Hyperinsulinismus.
   1. Das Inseladenom
      a) Einzeln (in den meisten Fällen)
      b) Multipel (in 5 bis 10%)
      c) An versprengten Pankreaskeimen (selten)
   2. Das Inselkarzinom
      a) Umschrieben
      b) Metastasierend
   3. Hypertrophie und Hyperplasie der *Langerhans*schen Inseln. Polynesie nach *Askanazy*.

II. Die funktionelle (sekundäre) Form des Hyperinsulinismus.
   1. Der alimentäre Hyperinsulinismus durch rasche intestinale Resorption
      a) Nach Gastroenterostomie
      b) Nach Magenresektion
   2. Gleichgewichtsstörungen im vegetativen Nervensystem.
   3. Schwerer renaler Diabetes, länger dauernde, stärkste körperliche Anstrengungen usw.

Eine derartige Einteilung hält *Katsch* für nicht vorteilhaft, da er mit Recht meint, daß ein Insulinismus auch dann organisch ist, wenn er durch eine Leberschädigung, chronische Pankreatitis oder endokrine Erkrankung verursacht wird. *Mohnicke* wählt für diese Krankheitsgruppe die Bezeichnung „Hyperinsulinismus simplex". Damit soll eine Abgrenzung gegenüber dem **perniziösen Hyperinsulinismus** *(Katsch)* geschehen. Es ist bekannt, daß die Ursache für letzteren in einer Veränderung des Inzelzellapparates des Pankreas liegt. In den meisten Fällen bestehen Adenome, seltener diffuse Hyperplasien oder hormonell aktive Karzinome. Nicht unerwähnt dürfen extrapankreatische, fibromatöse Tumoren bleiben, die nach *Scholz, Zollner, Kühnlein-Meythaler, Meyer-Hofmann* perniziöse Hypoglykämien verursachen können, ohne daß ein perniziöser Hyperinsulinismus vorliegt.

Die durch Wucherungen des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse hervorgerufenen hypoglykämischen Zustände zeichnen sich durch eine reiche **Symptomatik** aus. Anfangs treten mehr vegetativ-vasomotorische und bei Fortbestehen des Leidens mehr neurologische Erscheinungen in den Vordergrund. Es werden 3 Stufen unterschieden *(Berger, Bernhard, Mandl, Engel u. a.)*, und zwar der kleine, mittlere und große hypoglykämische Anfall.

Die meisten Schwierigkeiten bereitet die Diagnose zu Beginn der Krankheit, wo Hyperhidrosis, Speichelfluß, allge-

meine Mattigkeit, Tremor der Hände, Harndrang und psychische Alterationen vorliegen und eher an eine vegetative Labilität als an das Vorliegen einer Pankreaserkrankung gedacht wird. In der 2. Phase treten zentralnervöse Störungen auf (motorische Unruhe, Sprachstörungen, Doppelbilder, Verwirrtheit und paranoide Ideen) und meist wird von den Betroffenen der Neurologe oder Ophthalmologe konsultiert. Es gibt in der Literatur hierfür viele Beispiele. Der große hypoglykämische Anfall wird durch epileptiforme und tetanoide Zustände bei völliger Bewußtlosigkeit und andere neurologische Anfälle charakterisiert. Im 2. und 3. Stadium kann man regelmäßig eine Mastfettsucht beobachten, die selbst beim malignen Tumor bestehen kann und durch die Insulin-Kohlenhydratzufuhr bedingt wird. Das Lebensalter solcher Kranker schwankt zwischen dem 1. und 7. Lebensjahrzehnt, der Gipfel liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr *(Linder, Schmitz)*. Das weibliche Geschlecht überwiegt mit etwa 75% *(Breidahl u. a.)*.

Für die **Diagnose** eines Hyperinsulinismus fordert *Whipple* folgende Trias:

1. Anfälle treten in nüchternem Zustand oder nach körperlichen Anstrengungen auf,
2. während eines Anfalls sinkt der Blutzucker unter 50 bzw 30 mg% ab,
3. die Anfälle lassen sich durch perorale oder intravenöse Traubenzuckerinjektionen prompt beheben.

Es ist notwendig, andere mit Hypoglykämien einhergehende Erkrankungen auszuschließen, wie sie aus dem *Bernhard*schen Schema hervorgehen und außerdem bei Erkrankungen der Leber, Schilddrüse, Nebenniere *(Boss)*, Hypophyse, Erkrankungen des exkretorischen Pankreas *(Friedlander)*, beim Dysinsulinismus der Diabetiker *(Schnurrer)*, in der prädiabetischen Phase *(Katsch)*, bei malignen auf den Kohlenhydratstoffwechsel metabolisch wirkenden Tumoren und nach Schädeltraumen *(Reding)* vorkommen können. Differentialdiagnostisch ist deshalb eine Funktionsprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels und sekundär auch der endokrinen Organe erforderlich. Der Wert solcher Untersuchungen für die positive, also nicht nur andere Erkrankungen ausschließende Diagnostik bleibt aber immer zweifelhaft, obgleich es nicht an Bemühungen gefehlt hat, für den perniziösen Hyperinsulinismus typische Ergebnisse, insbesondere für die gebräuchlichen Kohlenhydrat- und Insulinbelastungen, herauszuarbeiten *(Mohnicke, Lukens, Monaco* u. *Anderson)*. Trotzdem wird man versuchen, den Verdacht auf einen perniziösen Hyperinsulinismus durch verschiedene Untersuchungen zu untermauern.

Diagnostisch sind gut verwertbar:

1. Blutzuckerbestimmungen: a) nüchtern: Tiefe Werte meist unter 50 mg%. b) Tagesprofil: Tiefe, nach Mahlzeiten leicht ansteigende Blutzuckerwerte. c) Im, möglichst auch vor und nach dem Schock. Die Werte liegen im Schock nicht immer am tiefsten, außerdem können starke Kohlenhydratzufuhren bei länger bestehendem Tumor den kritischen Wert erhöhen *(Bernhard)*. Andererseits ist bekannt, daß bei länger bestehender Krankheit eine Anpassung an niedrige Blutzuckerwerte eintritt, so daß klinisch der Schock erst bei erheblich erniedrigtem Blutzuckerspiegel manifest wird *(Derra)*.
2. Hungertest *(Wilder)*: Nahrungskarenz für einen Tag und länger löst nur beim perniziösen Hyperinsulinismus einen hypoglykämischen Schock aus. Der Test kann zusätzlich mit Arbeitsleistungen kombiniert werden.
3. 6-Minuten-Insulinempfindlichkeitstest *(Monaco)*: Mehrmalige Blutzuckerbestimmungen im Venenblut (konstanter Wert) vor intravenöser Injektion von 3 Einheiten Insulin unter Grundumsatzbedingungen. Danach dreimalige Blutzuckerbestimmung innerhalb 6 Minuten. Beim Hyperinsulinismus tritt keine deutliche Erniedrigung des Blutzuckers auf.
4. Glukagon-Test *(Alivisatos, Marks)*: 1 mg Glukagon wird nüchtern (6—8 Stunden nach letzter Mahlzeit) i. m. injiziert und der Blutzucker 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 und 150 Minuten danach im Kapillarblut fermentativ bestimmt. Bei Pat. mit hormonell-aktiven Pankreas-Tumoren sinkt der Blutzucker nach 90—150 Minuten unter 40 mg% ab.
5. Insulinbestimmung im Urin *(Pedrazzini)*: Bei Adenomträgern 3—4mal höhere Ausscheidung von Insulin im Urin.

Folgende Laboruntersuchungen sind bedingt verwertbar:

6. Insulin-Glukose-Toleranz-Test.
7. Glukose-Belastungen: Per os, i. v. einfach und doppelt und nach *Lukens*.
8. EEG *(Greenblatt, Sachsse)*: Bei ungefähr 50% der Pat. mit gehäuften Schocks sind Veränderungen nachweisbar.

Entscheidend für die Diagnose und Therapie ist das klinische Bild, welches beweisender als einzelne Teste *(Katsch, Garland)* und diesen überlegen ist *(Bernhard)*. Dies wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß Gegenregulationen die Teste beeinträchtigen *(Meythaler)* und des öfteren gleichzeitige pluriglanduläre Störungen *(Katsch, Becker)* diese verfälschen können.

Eine internistische **Therapie** des perniziösen Hyperinsulinismus gibt es nicht. Chemotherapeutische Behandlungsversuche mit Alloxan, wie sie *Brunschwig, Linder, Mellinghoff, Conn u. a.* unternahmen, führten lediglich zu einer Schädigung der normalen B-Zellen, während die BB-Zellen des Adenoms resistent waren. Außerdem verbietet die schwere toxische Parenchymschädigung durch Alloxan an Nieren, Nebennieren, Herz und Leber eine therapeutische Verwendung. Auch Versuche durch Gegenregulationen den perniziösen Hyperinsulinismus zu beseitigen, z. B. durch Glukokortikoide, führten zu keinem bleibenden Erfolg *(Schnurrer, Katsch)*. Einen Hinweis über die Therapie mit Glukagon fanden wir in der Literatur nicht. Es wäre jedoch denkbar, daß dieses kombiniert mit Glukokortikoiden durch eine komplexe Gegenregulation bei inoperablen Fällen eine Besserung bringen könnte, da bekannt ist, daß bei den genannten Tumoren die Relation A- zu B-Zellen in den gesunden *Langerhans*schen Inseln zugunsten der A-Zellen verschoben ist *(Ferner u. a.)*, und andererseits eine pankreatogen bedingte Nebennierenrindenhyperplasie eintreten kann *(Katsch)*, die klinisch *Cushing*-Bilder zur Folge hat. Die internen Maßnahmen beschränken sich zur Zeit nur auf eine den intermediären Stoffwechsel normalisierende Operationsvorbereitung. Damit soll gleichzeitig zum Ausdruck gebracht werden, daß eine Heilung nur durch die Operation zu erreichen ist. Die Diätetik vor der Operation soll fett- und eiweißreich und eher kohlenhydratarm sein. *Conn* u. *Seltzer* empfehlen Vorbehandlung mit ACTH. Nach *Katsch* sind unmittelbar vor der Operation in 3stündigen Abständen Glukosegaben erforderlich.

Chirurgischerseits sind von *Hess, Voßschulte, Uebermuth, Rieder-Heinrich, Breidahl, Berger, Becker, Seemen, Linder, Schnurrer, Kuhlgatz, Kjaergaard, Krauss, Wagner, Williams, v. Buchem u. a.* Arbeiten über die Therapie des Hyperinsulinismus veröffentlicht worden. Allgemein wird dabei die Teilresektion des Pankreas der Enukleation vorgezogen, denn nach *Deucher* treten Adenome in etwa 12% multipel auf. Selbst bei Enukleation von zwei oder mehreren Ade-

nomknoten besteht immer noch die Gefahr, weitere, verborgene zu übersehen. In manchen Fällen wird bei Mißerfolg der Erstoperation eine totale Pankreatektomie notwendig, um den Kranken zu retten. Die Lokalisation der Tumoren verteilt sich nach *Schmitz* u. *Linder* wie folgt: 25% im Kaput, 3% an der Grenze zwischen Kaput und Korpus, 25% im Korpus, 7% an der Korpus-Kauda-Grenze und 40% in der Cauda pancreatis. Diese an 340 Inselzelladenomen gewonnenen Ergebnisse stimmen mit den Angaben von *Breidahl* überein, der für die Karzinome den Sitz vorwiegend im Korpus- und Kauda-Bereich angibt. Seltener sitzen die Tumoren ektopisch (s. *Bargmann*). Die Größe dieser Geschwülste schwankt beträchtlich. Nach *Linder* müssen sie aber 4—7 mm groß sein, um inkretorisch wirksam zu sein. Eine exzessiv große Inselzellgeschwulst von 678 g hat *Brunschwig* beschrieben.

Nie soll während der Operation nach Entfernung des verdächtigen Tumors aus dem Pankreas auf den histologischen Schnellschnitt verzichtet werden. Er bewahrt vor Irrtümern und klärt zugleich die benigne oder maligne Natur der Geschwulst, obwohl er keine exakte Diagnose über ihre Art zuläßt. Dies ist nur mit Hilfe von Spezialfärbungen möglich (s. *Ferner*). In 75% der Fälle *(Seifert)* bestehen die Inselzellgeschwülste aus B-Zellen, die sich aber von den normalen B-Zellen der *Langerhans*schen Inseln unterscheiden und deshalb als Riesen-B-Zellen *(Ferner)* oder BB-Zellen bezeichnet werden. Man sollte deshalb auch besser vom BB-Zellenadenom bzw. B-Nesozytom oder Nesidioblastom *(Berger)* sprechen. Die Unterschiede zwischen den B-Zellen sind nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell, da die zu 80—85% hormonell wirksamen Tumoren *(Seifert, Morley)* zwar Insulin produzieren und auch β-Granula besitzen, aber als Geschwulstzellen die Fähigkeit verloren haben, sich dem Insulinbedarf des Organismus anzupassen. Sie schütten es auch dann weiter aus, wenn der Blutzucker niedrigste Werte erreicht hat. Die restlichen 25% der Inselzelltumoren sind Adenome und Karzinome der A-Zellen. Gemischte Tumoren sind bisher nicht bekannt geworden. Die endokrine Aktivität der Karzinomzellen wird histologisch durch den Nachweis von β- bzw. α-Granula erbracht *(Ferner, Katsch, Bertolini u. a.)*.

Aus der Chirurgischen Klinik Leipzig ist bereits eine Arbeit über das Inselzelladenom erschienen *(Goldhahn)*. Wir haben aus unserem Krankengut zwei letal ausgegangene Fälle ausgewählt, da sie sich durch interessante, charakteristische und teilweise bisher noch nicht bekannte Besonderheiten auszeichnen.

Krankengeschichte: M. K.

Seit 1954 klagte die 30j. Pat. über Schwächezustände mit „Zuckungen der Glieder", insbesondere nach anregenden Gesprächen und nach körperlichen Anstrengungen bei leerem Magen, d. h. wenn die letzte Mahlzeit bereits längere Zeit zurücklag. Zeitweise kamen Kopfschmerz, Erbrechen und Gliederschmerzen hinzu. Nahrungsaufnahme brachte jedesmal prompte Besserung. Im Frühjahr 1955 suchte sie zunächst einen Homöopathen, später einen Nervenarzt auf und wurde wegen Epilepsie mit Lepinaletten behandelt. Damals traten wöchentlich mehrere Anfälle ohne Bewußtlosigkeit auf, besonders heftig nach Überlastung. Im Sommer des gleichen Jahres stellte ein anderer Arzt eine Blutzuckererniedrigung fest, behandelte mit täglich 250 g Dextropur und überwies die Pat. schließlich zur stationären Beobachtung in eine Medizinische Poliklinik. Trotz 3wöchiger Behandlung besserten sich die Beschwerden nicht. Um nachts durchschlafen zu können, nahm die Pat. abends größere Mengen Dextropur zu sich. Tagsüber half sie sich durch häufige Mahlzeiten und Zuckergenuß. Daraufhin erfolgte im Laufe zweier Jahre eine Gewichtszunahme von 17 kg. 1957 erneute stationäre Beobachtung und Behandlung in der gleichen Poliklinik. Die Anfälle wurden als hypoglykämisch erkannt und eine „wahrscheinlich zentral bedingte Regulationsstörung im Kohlenhydrathaushalt" diagnostiziert. Nach hohen Dosen von Hostacortin, Frenantol und häufigen kleinen Mahlzeiten besserte sich das subjektive Befinden der Pat. Eine Hypophysenbestrahlung (6 Sitzungen) verschlechterte den Zustand. Erneute Behandlung mit Percorten, Frenantol und Deumacard verminderte die Anfallhäufigkeit so erheblich, daß die Pat. nach 17wöchigem Klinikaufenthalt versuchsweise entlassen werden konnte. Sie erhielt von ihrem Hausarzt zweimal wöchentlich eine Kortikoid-Injektion. Im weiteren Verlaufe verschlimmerte sich das Krankheitsbild wiederum. In den Jahren 1958—1960 traten Krampfanfälle auf, „die oft einer Ohnmacht ähnelten". Nach einer „Zuckerspritze" fühlte sich die Pat. jedoch stets wieder wohl. Eine regelmäßige Beschäftigung war zu dieser Zeit wegen Häufung der Anfälle bereits nicht mehr möglich. Auf eigenes Drängen von ihrem Hausarzt zur Schlaftherapie überwiesen, gelangte die Pat. zwecks Klärung des Krankheitsbildes über eine psychotherapeutische Abteilung in die Universitäts-Nervenklinik. Nach Ausschluß einer neurologischen Erkrankung, insbesondere einer Epilepsie, wurde hier erstmalig der Verdacht auf ein Inzelzelladenom ausgesprochen und die Pat. in die Medizinische Universitätsklinik verlegt. In der Zwischenzeit war es gelungen, durch ein entsprechendes eiweißreiches Kostregime das Körpergewicht der Pat. von 106 auf 98 kg zu senken und eine Verminderung von Häufigkeit und Stärke der Anfälle zu erreichen.

Wir fanden eine stark adipöse Pat. vor, die z. T. an ein *Cushing*-Syndrom erinnerte. An den inneren Organen fand sich kein sicherer pathologischer Befund. Größe der Pat. 165 cm, Gewicht 96 kg, Temperatur und Puls im Bereiche der Norm. Blutdruck 130/80 mm Hg, Blutsenkungsreaktion 12/29 mm n. W. Blutbild: Leukozytose von 11 300, Linksverschiebung (8 Stabk.), Eiweiß chem. 7,05 g%, *Mancke-Sommer* 80 mg%, *Weltmann*band, Cadmium und Thymol-Reaktion normal.

Hormonbestimmung: 17-Ketosteroide 12 mg pro Tag, bei Kontrolle 17,6 mg pro Tag, ketogene Steroide 31,2 mg pro Tag, Pregnandiol 1216 γ pro Tag.

Grundumsatz nach *Haldane:* —8,1%, korrigierter Grundumsatz nach *Broca*-Formel: + 11,5%.

Ekg: Störung der Erregungsrückbildung.

Thorax-Röntgen: Linksbetontes Herz, unauffälliges Gefäßband, mäßige Hilushyperämie, vermehrte Streifenzeichnung im linken Oberfeld, kein Anhalt für aktiven spezifischen Prozeß.

Blutzuckerbestimmung: Nüchternwerte zwischen 40 und 72 mg%, im Schock zwischen 21 und 65 mg%, *Staub-Traugott:* Normaler Anstieg von 80 mg auf 140 mg und langsamer Abfall, nach der zweiten Gabe von Traubenzucker auf 50 mg% ohne zweiten Gipfel.

Hunger-Test: Absinken des Blutzuckers nach 2 Stunden von 65 mg% auf 36 mg%, nachfolgend Wiederanstieg auf 65 mg%. Erneuter allmählicher Abfall auf Werte von 36 mg%. Erst jetzt Eintritt des klinischen Schocks.

6-Minuten-Insulin-Test: Nüchternwerte 50 mg%, nach 2 Min. 40 mg%, nach 4 Min. 43 mg%, nach 6 Min. 47 mg%.

Blutzucker-Tagesprofil: Werte zwischen 47 und 90 mg%. Leichter Ansteig nach der Mahlzeit.

EEG (uni- und bipolar abgeleitet): Labiler Grundrhythmus (8—12 Sek. mit sehr wechselnder Spannungshöhe von 50—125 Mikrovolt), keine β-Aktivität, unvollständiger *Berger*-Effekt, leichte bis mäßige Allgemeinveränderung, die unter Hyperventilation den Grad von mittelschweren bekommen. Angedeutete Spannungsdifferenz zugunsten links. Insgesamt linksseitige Betonung der bioelektrischen Aktivität. Kein Herdbefund. Einzelne diffuse, steil-verdächtige Abläufe. Der klinische Hintergrund mit gehäuft auftretenden hypoglykämischen Schocks, in deren Gefolge sowohl komatöse Zustände als auch Krampfzustände beobachtet wurden, kann die vorgefundenen allgemeinen Funktionsstörungen

der bioelektrischen Hirntätigkeit zwanglos erklären. Für ein zerebrales Herd- oder Krampfgeschehen spricht das EEG nicht.

Uni- und bipolar abgeleitetes EEG im Schock: Kein erkennbarer Grundrhythmus. Keine β-Aktivität. Das gesamte Hirnstrombild wird beherrscht von spannungshohen δ-Wellen, die teilweise paroxysmal, aber auch generalisiert auftreten. Deutlich erkennbare frontale Betonung. Keine Seitenbetonung. Einzelne steil-verdächtige Abläufe. Kein Herdbefund. Insgesamt schwere allgemeine Veränderungen.

Das vorliegende EEG läßt schwere allgemeine Störungen der bioelektrischen Funktion erkennen und entspricht damit dem klinischen Sachverhalt (hypoglykämische, bewußtseinsgetrübte Pat.). Es kommen jedoch neben den metabolischen auch hypoxämische Veränderungen in Betracht. Für einen lokalisierbaren raumfordernden intrakraniellen Prozeß fehlen sichere Hinweiszeichen, auch werden sichere Störungen der kortikalen Erregbarkeit vermißt*).

Während des Aufenthaltes in der Medizinischen Universitätsklinik nahm die Anfallhäufigkeit sichtlich zu. An manchen Tagen traten bis zu 4 hypoglykämische Schockzustände auf. Um diese zu beseitigen, mußten immer größere Mengen von Traubenzukker injiziert werden. Nachdem die Diagnose eines perniziösen Hyperinsulinismus weitgehend gesichert war, erfolgte nunmehr die Verlegung der Pat. nach der Chirurgischen Klinik. Hier bot sie anfangs das gleiche Bild, verfiel jedoch nach wenigen Tagen in einen präkomatösen Zustand. Trotz sofortiger Gaben hochprozentiger Glukoselösung i. v. gelang es nicht, eine Besserung zu erreichen. Der Blutzuckerspiegel lag zeitweise bei 14 mg% (!) und stieg erst unter Verabfolgung von Traubenzucker im Dauertropf allmählich an, zeigte jedoch noch erhebliche Schwankungen (s. Kurve).

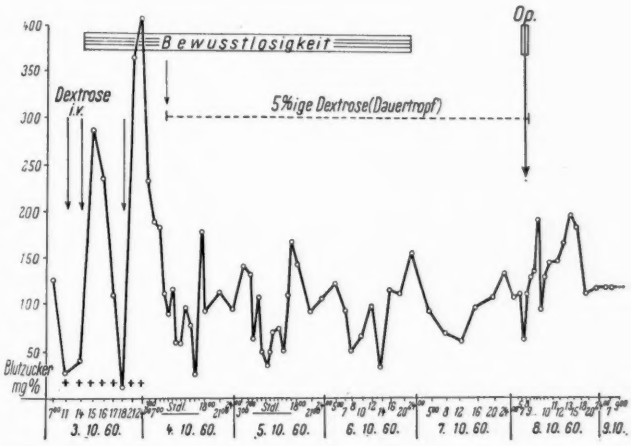


Abb. 1: Blutzuckerkurve von Frau K. (+ = Krämpfe).

Die Pat. blieb 4 Tage lang bewußtlos. Das tiefe Koma unterschied sich nicht von gleichartigen Zuständen, die beim Diabetes, der Urämie, dem Leberzusammenbruch, beim apoplektischen Insult oder bei hypoxämischen Hirnschäden beobachtet werden. Auftretende klonische Krämpfe konnten mit Hilfe eines zentral wirkenden Muskelrelaxans (Guajakol-Glycerin-Äther) prompt koupiert werden, der Liquordruck war nicht erhöht. Trotz Verabfolgung von Antibiotika und Antipyretika stieg die Körpertemperatur bis auf 40 Grad C. an, so daß Ganglienblocker verabreicht und die Pat. physikalisch unterkühlt werden mußte. 4 Tage nach Beginn der tiefen Bewußtlosigkeit reagierte sie erstmalig wieder auf äußere Reize, war jedoch noch nicht voll ansprechbar. Unter Dauertropf-Infusion von 5%iger Dextrose hielten sich die Schwankungen des Blutzuckerspiegels in erträglichen Grenzen. Nach Normalisierung der Körpertemperatur und Besserung des allgemeinen Befindens wurde schließlich die Laparotomie durchgeführt, wobei 3 Adenomknoten enukleiert werden konnten (s. Abb. 2).

Abb. 2: Die bei Frau K. entfernten Adenome.

Die histologische Untersuchung mit Färbung nach *Ronà-Morvay* u. *Gomori* ergab ein typisches BB-Zellen-Adenom (s. Abb. 3)*)

Nach der Operation kam es zu einem reaktiven Blutzuckeranstieg, der sich jedoch rasch normalisierte. Wenige Stunden nach Beendigung des Eingriffes war die Pat. voll ansprechbar. In der darauffolgenden Nacht trat eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein, und die Körpertemperatur erreichte Werte von 40 Grad C. Die Pat. versank wieder in tiefe Bewußtlosigkeit. Trotz aller erdenklichen therapeutischen Maßnahmen (Ganglienblocker, Unterkühlung, Tracheotomie, Absaugen des Magens, wobei reichlich kaffeesatzartige Flüssigkeit entleert werden konnte) kam es zu einem Zusammenbruch des Kreislaufes und zum Exitus letalis. Die kurz vorher durchgeführte Röntgenaufnahme der Lunge zeigte mehrere kleine Verschattungen im Sinne einer beginnenden Bronchopneumonie.

Sektion:

Die Sektion ergab multiple bis kirschkerngroße Pankreasnekrosen, multiple Fettgewebsnekrosen im gesamten Bauchraum, Lockerung der Milz. Ferner fanden sich pfenniggroße Schleimhauterosionen im Korpusteil des Magens sowie 3 bis linsengroße präpylorische Ulzera mit alter gedeckter Perforation des größten von ihnen. Kaffeesatzartiger Magen- und Dünndarminhalt. Die Leber zeigte diffuse Verfettung und trübe Schwellung sowie fleckige Zirkulationsstörungen. Feinfleckige Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen. Lipomatöse Atrophie des Pankreas.

Krankengeschichte: F. K.

Die 50j. Pat. gab an, seit 4 Monaten an anfallsweise auftretenden Schweißausbrüchen mit nachfolgenden Schwächezuständen zu leiden, besonders in den frühen Morgenstunden, völlig unabhängig von körperlicher Belastung. Anfänglich sei nach dem Anfall sofort volle Leistungsfähigkeit vorhanden gewesen, später hätte sich ihr Allgemeinbefinden jedoch wesentlich verschlechtert. Die Anfälle selbst konnten durch Traubenzuckereinnahme verhindert bzw. behoben werden. Um den Zeitpunkt der Einnahme nicht zu verpassen, stellte die Pat. ihren Wecker stets auf 4 Uhr morgens.

2 Monate vor der Klinikaufnahme befand sich die Pat. in einem Kreiskrankenhaus zur stationären Beobachtung. Dort wurden die Anfälle als Spontanhypoglykämien richtig erkannt. Sie

*) Für die freundliche Überlassung der EEG-Befunde möchten wir an dieser Stelle Herrn Doz. Dr. med. habil. *Feudell* danken.

*) Die Abb. 3—7 befinden sich auf S. 751.

gingen mit psychischer Verlangsamung, Sprachstörungen, Hyperhidrosis und starker Schwäche einher. Der Nüchtern-Blutzucker betrug 50 mg%. Eine neurologische Untersuchung ergab keinen Anhalt für eine organische Nervenerkrankung. Die Behandlung bestand in der Verabreichung von 2—3 Eßlöffeln Traubenzucker pro Tag, wodurch angeblich Beschwerdefreiheit erzielt werden konnte. Der nachbehandelnde Internist fand die Pat. jedoch mehrmals nicht mehr ansprechbar oder bewußtlos vor, wenn er ihr ambulant Traubenzuckerinjektionen verabreichen wollte. Er äußerte deshalb den Verdacht auf ein Inselzelladenom und wies die Pat. zur Klärung der Diagnose in die Medizinische Universitätsklinik ein. Die Anamnese ergab keine Besonderheiten, Menarche und Menstruation unauffällig, 3 Geburten, keine Fehlgeburten, im letzten Jahr häufig Zwischenblutungen.

Die Aufnahmeuntersuchung ließ an den inneren Organen keinen sicheren krankhaften Befund erkennen. Größe 160 cm, Gewicht 79,2 kg, Puls und Temperatur im Bereich der Norm. Blutdruck 140/95 mm Hg, Gesamt-Eiweiß und Serumlabilitätsproben normal, Bilirubin 0,52 mg%, Diastase im Urin 2 WE, bei Kontrolle 4 WE, im Serum 8 WE, bei Kontrolle 8 WE. Kalium 15 mg%, Natrium 313 mg%, Kalzium 8,25 mg%, Eisen 65 γ%.

Blutbild: Hb. 77%, Erythrozyten 3,99 Mill., F. I. 0,97, Leukozyten 13 200. Differentialblutbild: o. B.

Blutsenkungsreakt. 5/14 n. W., später 13/30 mm.

Blutzuckernüchternwerte zwischen 22 und 115 mg%, vorwiegend jedoch um 50 mg%.

Blutzuckertagesprofil: Nach Nahrungsaufnahme leichter Blutzuckeranstieg und langsamer Abfall bis zur nächsten Mahlzeit.

Staub-Traugott: Langsamer Anstieg des Blutzuckers von 40 mg% auf 150 mg%, merklich erst nach der zweiten Dextropurgabe, und schneller Abfall. Adrenalin-Test: Blutzuckerwerte schwanken innerhalb 105 Minuten zwischen 58 und 68 mg%.

*Thorn*test: Abfall der Eosinophilen nach 4 Stunden um 59%, nach 6 Stunden um 61%.

Ekg: Ohne pathologischen Befund.

Thorax-Röntgen: Mäßig tonisiertes Herz mit Aortenektasie und -Sklerose, Hilushyperämie.

Magen-Röntgen: Ohne Befund. Die Pankreasloge war nicht auffällig vergrößert.

Spezialaufnahme der Sella turcica: Kein pathologischer Befund.

Retropneumoperitoneum: Gute Darstellung der Nierenlager. Im Tomogramm keine Form-, Größe- oder Lageveränderung der Nebennieren.

Ophthalmologische Untersuchung: Beginnende Linsentrübung rechts.

Während des Aufenthaltes in der Medizinischen Universitätsklinik traten mehrmals täglich hypoglykämische Schockzustände auf, die durch orale, oft auch nur durch intravenöse Dextrosegaben zu beheben waren. Eine um 2 Uhr und 4 Uhr nachts verabreichte kleine, aber kohlenhydratreiche Mahlzeit konnte die morgendlichen Schocks nicht beseitigen. Während eines kurzfristigen Aufenthaltes in der Universitäts-Frauenklinik wurde eine glandulärzystische Hyperplasie der Gebärmutterschleimhaut festgestellt und mit Sexualhormonen behandelt *(Kaufmann*-Schema). Durch gleichzeitige Verabfolgung von Prednison und ACTH konnte die Anfallhäufigkeit gesenkt werden, nicht jedoch unter alleiniger ACTH-Medikation. Die Patientin zeigte psychische Veränderungen, insbesondere Antriebsarmut. Das klinische Bild ließ an einem perniziösen Hyperinsulinismus kaum noch zweifeln, so daß Verlegung der Pat. nach der Chirurgischen Universitätsklinik erfolgte. Auch hier traten wiederholt hypoglykämische Schocks auf, wobei die Blutzuckerwerte bis auf 32 mg% absanken. Durch intravenöse Traubenzuckerinjektionen ließ sich dieser Zustand jedoch immer beherrschen. Bei der Laparotomie fand sich im Pankreasschwanz ein hühnereigroßer, derber und höckeriger Tumor, der Metastasen im Bereiche des Gefäßstieles der Art. mesenterica cranialis gesetzt hatte. Durch Schnellschnitt wurde die Diagnose eines szirrhösen Karzinoms gesichert, und es wurde die Teilresektion des Pankreas durchgeführt. Unter Dauertropfinfusion von Glukose hielt sich der Blutzuckerspiegel während der Operation um 100 mg%. 2 Tage nach der Operation sank er jedoch wieder auf Werte von 40 mg% ab und zeigte beträchtliche Schwankungen. Zunächst konnte die Hypoglykämie noch durch Traubenzuckergaben gebessert werden. Im weiteren Verlaufe gelang es nicht mehr, die immer häufiger auftretenden Schockzustände zu koupieren. Auch Nebennierenrindenhormone zeigten keinerlei Wirkung. Der Allgemeinzustand der Pat. verschlechterte sich. Es traten längere Bewußtseinstrübungen auf, und die Pat. kam unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens ad exitum.

Histologische Diagnose des Pankreas sowie des entfernten Tumors: Neben einem typischen BB-Zellen-Adenom mit Stellen, die an ein Karzinoid der Appendix erinnern, liegt ein hormonell inaktives, solides, szirrhöses Pankreas-Karzinom vor, welches metastasiert hatte (Abb. 4—7). Die Inaktivität des Karzinoms konnte durch das Fehlen der β-Granula bei *Gomori*-Färbung bewiesen werden (Abb. 4—7).

Die geschilderte Kasuistik zeigt, daß das Krankheitsbild des perniziösen Hyperinsulinismus bei weitem nicht so bekannt ist, wie es seiner Bedeutung entspricht. Dabei tritt es öfter auf, als gemeinhin angenommen wird *(Wagner)*. Die Zahl einschlägiger Veröffentlichungen ist groß. *Linder* u. *Schmitz* werteten 529 erreichbare Fälle des Weltschrifttums bis 1953 aus.

Wir schließen uns der Ansicht vieler Autoren an, daß eine überreiche Symptomatik die Ursache der vielen Fehldiagnosen ist. Die 6j. Odyssee einer Pat. vom Beginn der Krankheitssymptome bis zur richtigen Diagnose stellt keine Seltenheit dar. *Lups* berichtet über eine Pat., welche 9 Jahre lang an hypoglykämischen Anfällen litt, bis sie erfolgreich operiert wurde. *Burtness u. Mitarb.* beschrieben einen Fall mit 7j., *Katsch* sogar einen Fall mit 15j. Anamnese und operativer Heilung. Die divergierenden Behandlungsmaßnahmen gehen mit der diagnostischen Unsicherheit konform. Eine symptomatische Therapie bei ungeklärten Beschwerden sollte nicht endlos fortgesetzt werden, zumal wenn die Symptome sich offensichtlich verschlimmern.

Auf Grund der von uns gemachten Beobachtungen, die größtenteils mit den in der Literatur gefundenen übereinstimmen, halten wir die mannigfaltigen vegetativen Symptome, die sich nach Nahrungsaufnahme oder Traubenzuckergenuß bessern, für die Früherkennung charakteristisch. Weiterhin sprechen anamnestisch für einen perniziösen Hyperinsulinismus folgende Hinweise:

1. Anfälle
2. Fettsucht
3. Progredienz

Das Charakteristikum der Progredienz aller Krankheitserscheinungen macht auch vor dem Leitsymptom des perniziösen Hyperinsulinismus nicht halt: Der sofortigen Koupierung leichtester bis schwerster Anfälle durch Traubenzucker. Dabei wird die Ansprechbarkeit auf Traubenzucker von vielen Autoren als sicherstes diagnostisches Zeichen gewertet *(Goffin, Flinier u. Mitarb.)*. In der Literatur gibt es nur wenig Beispiele dafür, daß ein hypoglykämischer Schock sich nicht durch Stoßtherapie von Glukosegabe beheben läßt. *Meyer u. Mitarb.* beschrieben einen Fall mit 25stündiger Bewußtlosigkeit. *Mouzon* erwähnt einen Pat., dessen Blutzucker 40 mg% betrug, als er komatös ins Spital aufgenommen wurde. Trotz wiederholter Traubenzuckergaben kam er 70 Stunden später ad exitum.

Die diagnostisch grundlegende, von *Whipple* inaugurierte pathognomonische Trias gilt also nicht absolut, denn sie trifft

nicht für das Endstadium der Krankheit zu, wie der zuerst beschriebene Krankheitsverlauf beweist.

Die von internistischer Seite angestellten Insulin- und Glukose-Belastungs-Tests gestatten keine spezifische Aussage. Lediglich der Hungertest erwies sich als diagnostisch wertvoll.

Wir fordern deshalb allein auf Grund des charakteristischen klinischen Bildes die Probelaparotomie, um Spätschäden durch ein chronisches metabolisch-energetisches Defizit des Gehirns zu vermeiden, welche ursächlich für das 4tägige Koma unserer Pat. angeschuldigt werden müssen. Die Hirnschädigungen kommen auch im EEG zum Ausdruck. Andere Störungen konnten auf Grund der klinischen Untersuchungsergebnisse sowie des Obduktionsbefundes ausgeschlossen werden.

Das hypoglykämische, traubenzuckerresistente Koma ließ sich schließlich nach 4tägiger Dauerüberschwemmung des Organismus mit Glukose beheben (s. Abb. 1). Zentral stimulierende Weckmittel, hirngefäßerweiternde Drogen, Ganglienblocker und Nebennierenrindenpräparate, die zur Behandlung herangezogen worden waren, blieben ohne Erfolg. Aus der trüben Erfahrung leiten wir die Verpflichtung ab, in Zukunft den Traubenzuckerdauertropf bereits zur Operationsvorbereitung einzusetzen.

Interessant ist das prompte Sistieren der Krämpfe nach Anwendung von Guajakol-Glycerin-Äther*). Das zentral angreifende Muskel-Relaxans ist chemisch nahe verwandt und in seiner Wirkung gleichartig dem Mephenesin, einem Tranquillizer, der zum Ausgangspunkt für die Entwicklung einer ganzen Reihe zentral entspannender Mittel wurde. Der Effekt dieser Mittel wird durch Hemmung multisynaptischer Reflexabläufe und interneuronaler Impulse im Zentralnervensystem erklärt. Sie rufen bei Krampfneigung im EEG eine deutliche Synchronisation hervor, besonders im Thalamusbereich (*Hendley u. Mitarb.*). Es erscheint angebracht, diese Mittel gleichfalls in die präoperative Vorbereitung von Patienten mit perniziösem Hyperinsulinismus einzubauen.

Die eiweißreiche Kost zeigte gute Resultate (Fall 1), denn sie zieht nicht durch Erhöhung des Blutzuckergehaltes in der Vena portae eine reaktive ungesteuerte Insulinproduktion nach sich (*Reisert*).

Der histologische Schnellschnitt mit Spezialfärbung der A- und B-Zellen nach *Rona-Morvay*, der nach etwa 30 Minuten ein exaktes Resultat liefert, sollte in den Operationsablauf eingebaut werden. Fehldeutungen lassen sich dadurch mit Sicherheit vermeiden. Gleichzeitig gestattet er die Abgrenzung einer durch extrapankreatisch fibromatöse Geschwülste hervorgerufenen „perniziösen Hypoglykämie" vom echten perniziösen Hyperinsulinismus.

Die Eigenart des histologischen Bildes (s. Abb. 4—7) von Fall 2: Gleichzeitiges Vorkommen eines inkretorisch aktiven Adenoms zusammen mit einem exkretorischen Karzinom stellt eine außerordentliche Seltenheit dar. Bisher ist nur ein ähnlicher Fall von *Albertini* beschrieben worden.

*) Guajakol-Glycerin-Äther, Firma Chemische Werke, Grünau.

Schrifttum: v. Albertini, A.: Histolog. Geschwulstdiagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1955). — Alivisatos, J. G. u. McCullagh, E. P.: J. Amer. med. Ass., 159 (1955), S. 1908. — Bargmann, W.: Hdb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen. Bd. 6, Springer-Verlag, Berlin (1939). — Becker, W. H. u. Nusselt, H.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 1613—1615. — Becker, W. H.: Chirurg., 25 (1954), S. 89; Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 496—497; Arch. klin. Chir., 282 (1955), S. 571. — Berger, H.: Chirurg, 25 (1952), S. 552—557; Arch. klin. Chir., 282 (1955), S. 554; Zbl. Chir., 18 (1955), S. 715. — Bernhard, F.: Dtsch. med. Wschr., 74 (1949), S. 1048. — Bertolini, R.: Z. Klin. Med., 153 (1955), S. 449. — Boss, J. H.: Schweiz. Z. allg. Path., 22 (1959), S. 232—242. — Breidahl, H. D. u. Mitarb.: J. Amer. med. Ass., 160 (1956), S. 198—204. — Brunschwig: Zit. n. Linder. — van Buchem, F. S. P. u. Eerland, L. D.: Arch. chir. neerl., 9 (1957), S. 391—404. — Burtness, H. J. u. Mitarb.: Ann. int. Med., 14 (1941), S. 1915. — Cohn u. Hess: Zit. n. Berger. — Conn, J. W.: Zit. n. Mellinghoff. — Conn, J. W. u. Seltzer, H. S.: Zit. n. Wagner. — Derra, E. u. Schmidt, C.: Dtsch. med. Wschr., 73 (1948), S. 274—278. — Deucher, F.: Arch. klin. Chir., 282 (1955), S. 556. — Engel, G.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 871—872. — Ferner, H.: Das Inselzellsystem des Pankreas, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1952). — Friedlander, E. O.: Ann. int. Med., 52 (1960), S. 838—848. — Garland, H.: Ref. n. Zentr. Kongr. Bl. inn. Med., 201 (1959), S. 248. — Goffin, R.: Act. chir. Belg. etact. gastr-ent. Belg. Suppl., I (1948), S. 309. — Goldhahn, W.: Z. ärztl. Fortbild., 22 (1959), S. 1365—1370. — Greenblatt, M. J.: Zit. n. Sachsse. — Hendley, C. u. Mitarb.: Proc. Soc. exp. biol. (N. Y.) (1954), S. 608. — Hess: Chirurgie des Pankreas, Basel (1950), zit. n. Uebermuth. — Katsch, G.: Dtsch. med. Wschr., 73 (1948), S. 271—274; Dtsch. med. Wschr., 75 (1950), S. 1331—1332. — Katsch, G. u. Focken, L. A.: Z. klin. Med., 153 (1955), S. 438—449. — Kjaergaard, D.: Act. chir. scand., 91 (1944), S. 81. — Krauss, H.: Dtsch. Z. Chir., 251 (1939), S. 513. — Kuhlgatz, G.: Brun's Beitr. klin. Chir., 186 (1953), S. 444—486. — Kühnlein, E. u. Meythaler, F.: Ärztl. Forsch., 12 (1958), S. 189—204. — Linder, F. u. Schmitz, W.: Ärztl. Wschr., 10 (1955), S. 1—6. — Lukens, F. W. D.: Zit. n. Sachsse u. Breidahl. — Lups, S.: Z. ges. Chir., 108 (1943), S. 300. — Mandl, F.: Zbl. Chir., 80 (1955), S. 716; Arch. klin. Chir., 282 (1955), S. 570. — Marks, V.: Brit. med. J., 5185 (1960), S. 1539—1540. — Mellinghoff, C. H.: Zbl. Chir., 77 (1952), S. 66 bis 72. — Meyer, K. A. u. Mitarb.: J. Amer. med. Ass., 117 (1941), S. 16. — Meyer-Hofmann, G. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr., 85 (1960), S. 2106, 2109 bis 2113. — Meythaler, F. u. Kühnlein, E.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 437—442, 495—498. — Mohnicke, G.: Z. ges. inn. Med., 11 (1956), S. 673—681. — Monaco, R. N. u. Mitarb.: Metabolism, 8 (1959), 1, S. 49—60. — Morley, I.: Brit. J. Surg., 40 (1952), S. 97—103. — Mouzon, J.: Presse méd., 2 (1930), S. 1157. — Neugebauer, W.: Zbl. Chir., 83 (1958), S. 1650—1657. — Pedrazzini, H. u. Vodopivec, M.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 20—23. — Reding, R.: Mschr. Unfallheilk. (im Druck). — Rieder, W. u. Heinrich, A.: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr., 1 (1939), S. 236—250. — Reisert, P. M.: in Heilmeyer: Lehrb. d. path. Phys. G. Fischer Verlag, Stuttgart (1960). — Ronà, G. T. u. Morvay, J.: Stain. Technol., 31 (1956), S. 215—217. — Sachsse, B. u. Blank, H.. Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 1679—1682, 1699—1700. — Schmitz, W.: Inaug. Diss., Berlin (1954). — Schnurrer, W.: Med. Klin., 55 (1960), S. 1245—1247. — Scholz, D. A.: Ann. int. Med., 46 (1957), S. 796—807. — v. Seemen, H.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 601. — Seifert, G. u. Berdrow, J.: Ärztl. Wschr. (1958), S. 825—835. — 19. Smith, A. N. u. Cochran, J. B.: Lancet (1952), S. 289—293. — Uebermuth, H.: Dtsch. Gesundh.-Wesen, 11 (1956), S. 1665—1668. — Voßschulte, K.: Arch. klin. Chir., 282 (1955), S. 544. — Voßschulte, K. u. Becker, W. H.: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 185—190. — Wagner, W.: Dtsch. med. J., 8 (1957), S. 181—183. — Whipple, A. O.: Zit. n. Linder, Wagner u. a. — Wilder, R. M.: Diabetes (1952), S. 183—187. — Williams, R. D. u. Ellison, E. H.: Arch. Surg., 75, S. 584—589. — Zollner, S. u. Winkelbauer, A.: Klin. Med., 13 (1958), S. 289—296.

Anschr. d. Verff.: Dres. med. W. Helbig, Leipzig, Med. Univ.-Klinik, R. Reding und Oberarzt W. Grohmann, Chirurg. Univ.-Klinik.

DK 616.379 - 008.61 - 036.17

Aus der Chirurgischen Klinik der Karl-Marx-Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *H. Uebermuth*)

Nil nocere! Fehler und Gefahren bei der extrakorporalen Dialyse (sog. künstlichen Niere)*)

von WOLF-EBERHARD GOLDHAHN

Zusammenfassung: Es werden die Gefährdungen des Patienten bei der Durchführung einer extrakorporalen Dialyse zusammengestellt und kritisch besprochen. Es zeigt sich, daß als wesentlicher Gefährdungsfaktor zur Zeit nur noch das Heparin übrig bleibt. Darstellung des komplexen Geschehens der urämiebedingten Blutungsneigung. Die Gefahr der Blutung unter der Dialyse steigt mit der Dauer der Urämie, aber nicht mit der Höhe der blutchemischen Werte. Die Blutungsneigung allein ist keine Gegenindikation für die Vornahme einer extrakorporalen Dialyse. Die möglichst frühzeitige Einweisung akuter Anurien in ein Nierenzentrum wird betont und begründet.

Durch die strikte Einhaltung und Beachtung der dargestellten Gefahrenmöglichkeiten konnten bei den eigenen 56 in einem reichlichen Jahr durchgeführten Hämodialysen Zwischenfälle vermieden werden.

Summary: Nil Nocere! Errors and Dangers of Extracorporal Dialysis (the so-called Artificial Kidney). The dangers of extracorporal dialysis for the patient are summarized and critically discussed. It is pointed out that heparin is the only remaining dangerous factor at the present time. The complex mechanism of a haemorrhagic diathesis due to uraemia is described. The danger of haemorrhage during dialysis increases with the duration of the uraemia, but is independent of the blood chemical values. A haemorrhagic diathesis alone is not a contraindication to the application of extracorporal dialysis. It is stressed that cases of acute anuria should be admitted to the kidney center as early as possible, and reasons for this are given.

In a period of a little over 1 year 56 dialyses were carried out without any unfortunate incidents, due to the strict consideration and prevention of the possible dangers mentioned.

Résumé: Nil nocere! Erreurs et dangers lors de la dialyse extracorporelle (rein artificiel). L'auteur énumère et discute de façon critique les risques auxquels la pratique d'une dialyse extracorporelle expose le malade. Il apparaît qu'actuellement l'héparine subsiste seule comme facteur essentiel de risque. Exposé du processus complexe de la tendance hémorragique d'origine urémique. Le danger de l'hémorragie pendant la dialyse augmente avec la durée de l'urémie, mais non avec l'importance des taux hématochimiques. La tendance hémorragique seule n'est pas une contre-indication pour pratiquer une dialyse extracorporelle. L'auteur souligne et motive la nécessité d'hospitaliser le plus tôt possible dans un centre néphrologique les cas d'anurie aiguë.

La stricte observation des risques exposés par l'auteur permirent d'éviter tous incidents au cours des 56 hémodialyses pratiquées par lui dans l'espace d'une année.

Moll u. *Jung* schrieben unlängst in dieser Wochenschrift „Die künstliche Niere ist zweifellos ein hervorragendes Instrument zur Entgiftung des Organismus, ihre Anwendung ist jedoch bei den immer schwerkranken, anurischen Patienten nicht ohne Gefahr." Art und Ausmaß dieser Gefahren sollen in dieser Arbeit analysiert werden.

Die Einführung einer neuen Behandlungsmethode bringt stets Fehlermöglichkeiten und Gefahrenquellen mit sich, besonders wenn umfangreiche technische Apparaturen mit ihrer Durchführung verbunden sind. Der Umfang dieser Fehler und Gefahren tritt erst nach längerer, oft jahrelanger Anwendung zutage.

Die extrakorporale Dialyse (ED), deren theoretische Grundlagen 1913 geschaffen wurden und deren erste erfolgreiche Anwendung 1943 beim Menschen erfolgte, wird seit reichlich zehn Jahren in größerem Stil angewendet. Die führenden Forscher auf dem Gebiet der ED — *Alwall* (Schweden) u. *Merrill* (USA) — verfügen über Erfahrungen an 1300 bzw. 1500 Dialysen. Wir führten im vergangenen Jahr über 50 Dialysen durch. Die eigenen Erfahrungen beim Aufbau des Leipziger Nierenzentrums und die Berichte aus der Weltliteratur bilden die Grundlage für diese Arbeit.

Es gibt zur Zeit etwa 40—50 verschiedene Modelle zur Vornahme der ED. Diese unterscheiden sich zwar in technischen Einzelheiten, weisen aber — mit wenigen nachfolgend angeführten Ausnahmen — dieselben Fehler- und Gefahrenmomente auf, wie das von uns verwendete Gerät nach Dr. *C. Moeller*, Hamburg.

Zunächst eine kurze Skizzierung des Prinzipes der ED:

Das mit Schlacken beladene Blut kreist durch einen Zellophanschlauch, der nur kleinste Moleküle (Elektrolyte, Rest-Stickstoff, Bilirubin, Barbiturate usw.), jedoch weder Bakterien, Viren noch Eiweiß durch seine Wand passieren läßt. Diese Zellophanmembran wird von einer dem normalen Blut isoionen Elektrolytflüssigkeit umspült. Das Zuviel oder Zuwenig auf beiden Seiten wird nach den physikalischen Gesetzen der Dialyse im Laufe einer 7-8 stündigen ED ausgeglichen. Die ED erlaubt damit, die Zeit bis zum Wiederingangkommen der Nierenfunktion zu überbrücken. Voraussetzung ist selbstverständlich das Vorhandensein erholungsfähigen Nierengewebes.

Die möglichen und die vorhandenen Gefahrenquellen bei Verwendung des *Moeller*schen Hämodialysators seien an dem nebenstehenden Schema erläutert (Abb. 1).

Die Gefahren können sowohl auf seiten des Gerätes, des Dialysators, als auch auf seiten des Patienten auftreten. Zunächst seien die **Gefahren des Dialysators** besprochen.

*) Nach einem Vortrag auf der 18. Tagung der Medizinisch-Wissenschaftlichen Gesellschaft für Chirurgie in Leipzig am 28. 5. 1960.

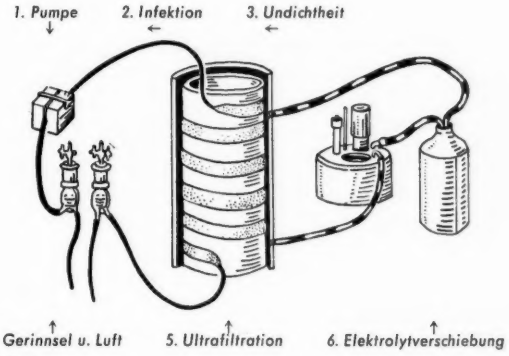


Abb. 1

1. Infektion

Das Blut des Patienten legt außerhalb des Körpers im Zellophanschlauch eine Strecke von mehr als 14 m zurück. Hier besteht also theoretisch die Möglichkeit einer Infektion des Blutes entweder durch die infizierte Innenfläche des Blutsystems oder infolge Wanderung durch den Zellophanschlauch von der nicht sterilen Spülflüssigkeit aus. In der Praxis spielt der Faktor „Infektion" kaum eine Rolle. Das Innere des Zellophanschlauches ist steril oder wird — wie die übrigen Schläuche — sterilisiert. Bakterien und Viren können, wie schon angeführt, die Membran von der Spülflüssigkeit her nicht durchdringen.

2. Undichtigkeit

Vor der Dialyse wird der Schlauch im Sauerstoff-Druck-Versuch (Abb. 2) auf undichte Stellen geprüft und, wenn

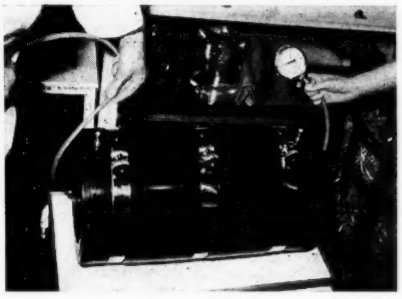


Abb. 2

solche vorhanden sind, ausgewechselt. Kommt es während der ED zum Schlauchdefekt, so verhindert der geringe Überdruck des zirkulierenden Blutes das Eindringen von Spülflüssigkeit. Wird die rasch zirkulierende Spülflüssigkeit (3000—5000 ml/min.) blutig, so kann der extrakorporale Blutkreislauf sofort unterbrochen werden. Also stellt das Undichtwerden des Zellophanschlauches keine Gefahr dar.

3. Pumpe

Eine ausfallende Blutpumpe kann rasch ausgewechselt werden. Die Blutzirkulation geht — wenn auch langsamer — trotz Pumpenausfall weiter.

4. Gerinnsel- und Lufteindringen

Gerinnsel und in das Blutsystem eindringende Luft werden durch entsprechende Luft- und Gerinnselfänger zurückgehalten.

5. Ultrafiltration

Jede Dialyse ist mit dem Abpressen von extrazellulärer Flüssigkeit aus dem Blut verbunden. Je nach dem verwendeten Gerät ist die Menge der abgepreßten Flüssigkeit verschieden hoch. Der *Moeller*-Hämodialysator preßt nur 20 bis 30 ml/h ab. Andere Systeme, besonders die Drahtspulennieren, entziehen dagegen dem Blut pro Stunde 400—500 ml Flüssigkeit. Gegen eine unkontrollierte Ultrafiltration sichert die Verwendung einer Bettwaage *(Castringius)*.

6. Elektrolytverschiebung

Die Elektrolytverschiebung ist ein Zweck der ED. Gegen eine über die Elektrolytzusammensetzung des normalen Blutes hinausgehende Verschiebung der Elektrolyte sichert die Verwendung einer normoionen Spülflüssigkeit und die flammenphotometrische Kontrolle der Elektrolyte während der ED.

Zusammengenommen sind also Gefahren von seiten der Geräte bei exakter Bedienung und Kontrolle kaum zu verzeichnen.

Als **Gefahren von seiten des Patienten** seien angeführt (Tab. 1):

Tabelle 1
Gefahren von seiten des Patienten

1. Blutgruppenunverträglichkeit
2. Hormon- u. Vitaminextraktion
3. Hämolyse
4. Zusatzgeräte (z. B. Respirator)
5. Heparin

1. Blutgruppenunverträglichkeit

Blutgruppenunverträglichkeiten werden durch genaue Gruppenbestimmungen, die Kreuzprobe und durch die biologische Probe nach *Oehlecker* vermieden.

2. Hormon- und Vitaminverlust

Italienische Forscher *(M. u. F. Sorrentino)* haben auf die Eliminierung von Hormonen und Vitaminen während der ED hingewiesen. Diese Verluste verstärken das bereits vorhandene Vitamindefizit des Urämikers. Deshalb müssen die Vitamine (besonders Vitamin C) substituiert werden.

3. Hämolyse

Bei den früher verwendeten Geräten zur ED fand sich eine oft sehr ausgeprägte Hämolyse. Bei den modernen Geräten tritt sie nicht mehr auf.

4. Kreislaufbelastung

Bei einer exakt durchgeführten, mit Strömungsmesser und Bettwaage kontrollierten ED ist die Kreislaufbelastung minimal. Daß bei kardial schwer vorgeschädigten Kranken diese minimale Belastung die Kompensationsmöglichkeiten des kranken Organismus überschreiten kann, beweist die Beobachtung von *Fritz u. Mitarb.* bei einer hochgradigen Mitralstenose.

5. Heparin

Als einzige schwerwiegende Gefährdung des Patienten bei der Durchführung einer ED verbleibt die Anwendung des Heparins (Tab. 2). Zu diesem Problem sei folgendes angeführt:

Ein extrakorporaler Kreislauf ist trotz Verwendung silikonisierter Schläuche nur bei Ungerinnbarmachung des Blutes möglich. Dies geschieht durch Heparin. Es hemmt sowohl

Tabelle 2
Gefahren durch das Heparin

1. Blutung
2. Anaphylaxie
3. Allergie

die erste als auch die zweite Gerinnungsphase, die Gerinnungsvorphase sowie die Antifibrinolysinbildung. Die Inaktivierung des Heparins erfolgt durch die vor allem in der Leber und in den Nieren vorhandene Heparinase (Abb. 3). Nach seiner partiellen Depolymerisierung wird es als sog. Uroheparin durch die Nieren wieder ausgeschieden. Versuche mit markiertem Heparin ergaben eine Ausscheidung von 66% der applizierten Substanz im Verlauf von 24 Stunden. Lediglich 2,8% werden in der Leber gespeichert. Erkrankungen von Leber und Nieren setzen daher die ausgeschiedene Heparinmenge herab und verlängern somit seine Wirkung. Die Kranken mit einer chronischen

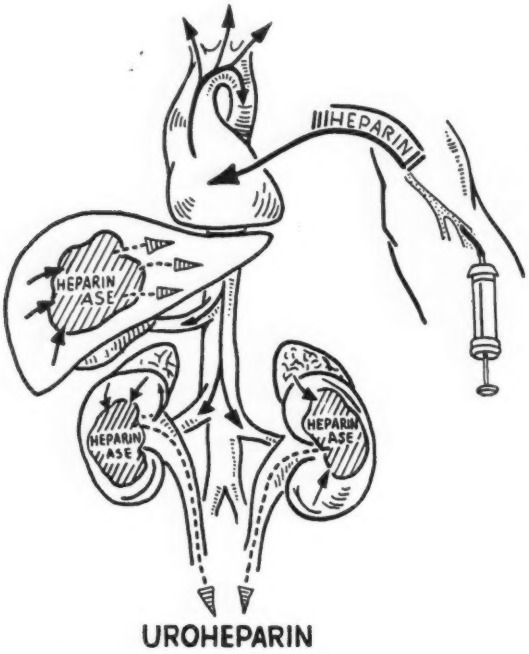


Abb. 3

Nephritis scheiden schließlich nur noch 3—0% des Heparins aus. Es kommt daher zu einem relativen Anstieg des Blutheparinspiegels *(Beaumont, Himbert)*. Von dieser Vorstellung ausgehend untersuchten andere Forscher den Heparinschwund aus dem Kreislauf nach Nephrektomie. Sie stellten eine wesentliche Verzögerung der Blutheparinspiegelsenkung fest. *Perlick* erklärt deshalb die erhöhte Blutungsbereitschaft des Nierenkranken mit dem Ausfall von Nierengewebe und damit auch der Nierenheparinase. *De Takats* stellte 1943 das folgende Schema über die erhöhte oder erniedrigte Ansprechbarkeit des Kranken gegenüber dem Heparin auf (Tab. 3). Die Blutungsneigung des Nierenkranken und insbesondere des Urämikers ist dem Kliniker schon lange geläufig. Erst *Gross, Nieth* u. *Mammen* führten genaue Untersuchungen über den Prozentsatz der Blutungsneigung beim Urämiekranken durch.

Prüft man die einfache Gerinnungszeit, so finden sich nur bei 20% der Kranken Gerinnungsstörungen. Bei Verwendung der Silikongerinnungszeit steigt der Prozentsatz auf 45%, beim Heparintoleranztest auf 65% und bei der Thrombelastographie auf 75% *(v. Dittrich)*. Über die Pathogenese dieser häufigen hämorrhagischen Diathese ist noch keine endgültige Klärung erfolgt. Einige Autoren nehmen eine Funktionsstörung der Thrombozyten an, andere fanden keine Störungen ihrer Zahl und Funktion. Schließlich wird das Auftreten eines bisher unbekannten gerinnungshemmenden Faktors in Betracht gezogen. Klinisch fanden *Gross u. Mitarb.* in einem Drittel ihrer neunzig untersuchten Urämiekranken eine hämorrhagische Diathese mit multiplen spontanen Haut- und Schleimhautblutungen. Fördernd auf diese Blutungsbereitschaft wirken einige für die Urämie typische Faktoren: Hypoxämie und „Vergiftung" des Gewebes durch harnpflichtige Substanzen, Elektrolytverschiebung, Hypertonie, Störungen des Wasserhaushaltes. Diese Faktoren bewirken zusätzlich zu der Gerinnungsstörung eine lokale Blutungsbereitschaft durch eine erhöhte Kapillarpermeabilität (Tab. 4). Auch bei unseren Untersuchungen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Urämie — bestimmt nach den blutchemischen Veränderungen — und dem Ausmaß der hämorrhagischen Diathese feststellen. Jedoch fanden wir, ebenso wie *Merroney* u. *Herndon* Zusammenhänge zwischen Schwere der Blutungen und Dauer der Urämie, bei chronischen Urämien ausgeprägte Schleimhautblutungen, bzw. bei den autoptisch kontrollierten Fällen mehr oder weniger ausgeprägte Blutungen der weichen Hirnhäute und petechiale Blutungen in Stamm- und Stirnhirn.

Tabelle 3
Ansprechbarkeit für Heparin

vermindert	erhöht
1. ergotrope, sympathikotone Reaktionslage	trophotrope, vagotone Reaktionslage
2. NNR-Stimulation, Angst, Furcht, Erregung	Parasympathikomimetika (z. B. Prostigmin)
3. postoperative Phase	Leber- u. Nierenschäden
4. schwere Verbrennungen	Schwefelverbindungen (Thiosulfate, Sulfonamide)
5. schwere Traumen	Kumarin- u. Indandionderivate
6. akute Thrombose, Embolie	Digitalis in kleinen Dosen
7. Polyzythämie	
8. akute Exsikkose	
9. Digitalis in toxischen Dosen	

Tabelle 4
Steigerung der Kapillarpermeabilität

1. Heparin
2. Trypsin
3. Vitamin-C-Mangel
4. Kalzium-Mangel
5. Histamin- u. H-Substanzen
6. Azetylcholin
7. Schock u. Kollaps

Ein weiterer Punkt, der gegen die Schlußfolgerung: klinisches Bild + blutchemische Werte = Grad der Gefährdung durch eine Blutung spricht, ist die folgende Beobachtung bei mehrmals dialysierten Patienten mit einer chronischen Urämie. Die vor der ersten Dialyse vorhandene Bewußtseinstrübung, verbunden mit

einer erhöhten Blutungsneigung, trat im weiteren Verlauf der Krankheit trotz teilweise wesentlicher Verschlechterung der blutchemischen Werte nicht wieder auf. Auch diese, von anderen Autoren ebenfalls beobachtete Erscheinung hat noch keine Erklärung gefunden. Es wird lediglich angenommen, daß bei der ersten Dialyse zur Zeit noch unbekannte „Urämiegifte" dem Körper entzogen werden, die nachher nicht mehr oder in wesentlich verringertem Maße gebildet werden *(C. Moeller)*.

Zusätzlich zu dieser bei einem großen Teil unserer Patienten vorhandenen urämiebedingten Blutungsneigung kommen noch die Gefährdung durch das Heparin. Die von *Sarre* angegebene Verschlechterung der *Masugi*-Nephritis-Nephrose infolge Gabe von Heparin konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden. *Silferskioeld* fand in seinen Untersuchungen eine Abschwächung der experimentell erzeugten allergischen Glomerulonephritis durch Heparinzufuhr. Die Auslösung einer Lipoidnephrose durch Antinierenserum ließ sich durch rechtzeitige Gabe von Heparin sogar verhindern. *Waser* u. *Keller* beobachteten in ihren klinischen Untersuchungen eine Besserung der Nierenfunktion, gleichlaufend mit einer Senkung des Blutdrucks durch die bekannte drucksenkende Eigenschaft des Heparins. *Majoor* fand eine auffallende Diuresesteigerung durch Heparin. Er nimmt als Ursache hierfür die heparinbedingte Hemmung der pathologischen Einflüsse der Mineralokortikoide an. 5—16% aller Patienten sind gegen Heparin überempfindlich. Es sind sowohl allergische als auch anaphylaktische Erscheinungen beschrieben worden (Tab. 5), teilweise mit tödlichem

Tabelle 5

Heparinallergie
Nausea
Arthralgien
Fieber
Pruritus, Exanthem
Urtikaria, *Quincke*-Ödem
Asthma bronchiale
Trombozytopenie
allergische Blutungen
vasomotorische Störungen (Kopfschmerz, RR-↓)
Heparinanaphylaxie
anaphylaktischer Schock u. Kollaps (teilweise †)
Hirnödem mit seröser Meningitis

Ausgang infolge Hirnödems und seröser Meningitis bei anaphylaktischem Schock. Schließlich können Blutungen auch allergiebedingt sein. Deshalb sollten vor Gabe von Heparin stets 5 mg dieser Substanz gespritzt werden.

Die angeführten Faktoren machen es verständlich, daß in der Mehrzahl der Fälle von Blutungen nach Heparingabe bei Urämiekranken nicht sicher gesagt werden kann, ob diese Blutung durch das Heparin, durch die Allergie oder durch die urämiebedingte Blutungsneigung hervorgerufen wurde. Vielmehr wird man eine Kombination aller dieser Faktoren annehmen müssen. Die aus den angeführten Gründen oft angegebene Kontraindikation der ED bei Blutungsneigung muß aus den folgenden Gründen abgelehnt werden:

1. Die extrakorporale Dialyse wird nie aus prophylaktischer, sondern stets aus vitaler Indikation bei einem Kranken angewendet.

2. Da die Patienten zur Zeit noch ziemlich spät in die Behandlung des Nierenzentrums kommen, ist es oft unmöglich, vor der dringend notwendigen extrakorporalen Dialyse langwierige gerinnungsphysiologische Untersuchungen anzustellen.

3. Sowohl *Merroney* u. *Herndon* als auch *Nieth u. Mitarb.* führten die extrakorporale Dialyse bei teilweise stark blutenden oder blutungsgefährdeten Kranken durch. Sie beobachteten in diesen Fällen keine Blutung, sondern fanden im Gegenteil eine Herabsetzung der klinischen Blutungsneigung. (s. auch *Sartorius*).

Es ist also kaum zu verantworten, die extrakorporale Dialyse bei einem blutungsgefährdeten Kranken abzulehnen.

Es kann an dieser Stelle nicht genügend betont werden, daß es in Zukunft darauf ankommt, akute Anurien und Urämien frühzeitig und ohne Verschleppung in die spezielle Behandlung des Nierenzentrums zu überweisen, unabhängig von der Höhe der blutchemischen Veränderungen, denn nur hierdurch kann die Gefahr der Blutung bei der extrakorporalen Dialyse weiter herabgemindert werden. Es ist kaum zu erwarten, daß die durch Verbesserung der Geräte wesentlich verminderte benötigte Heparindosis von früher 3000—4000 mg auf jetzt weniger als 200 mg Heparin pro Dialyse noch weiter herabgesetzt werden kann.

Schrifttum: Alwall, N.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 950, S. 1008. — Beaumont, J. L. u. Himbert, J.: Presse med., 62 (1954), S. 527. — Castringius, R.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 983. — De Takats: zit. n. E. Perlick (2). — v. Dittrich, H.: zit. n. H. Sarre (2). — Fritz, K. W., Nüsgens, H., Bange, F. u. Iseken, G.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 2347. — Fritz, K. W. u. Endler, B.: Ärztl. Wschr., 14 (1959), S. 758. — Goldhahn, W. E.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 15 (1960), S. 248. — Gross, R., Nieth, H. u. Mammen, E.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 107. — Majoor, C. L. H. u. Preken, H.: Ned. T. Geneesk., 101 (1957), S. 1301. — Merill, J. P.: Die Behandlung der Niereninsuffizienz. Urban und Schwarzenberg, Berlin (1959). — Merroney, W. H. u. Herndon, R. F.: J. Amer. med. Ass., 155 (1954), S. 877. — Moeller, C.: Therapie d. Gegenw., 38 (1957), S. 55. — Moeller, C. u. Koehling, H.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 569. — Moll, H. Ch. u. Jung, H. P.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 835, S. 979. — Nieth, H., Mammen, E. u. Gross, R.: Klin. Wschr., 36 (1958), S. 372. — Perlick, E.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 980. — Perlick, E. (2): Antikoagulantien, 2. Aufl. Georg Thieme, Leipzig (1960). — Sarre, H.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1713, S. 1940. — Sarre, H. (2): Nierenkrankheiten, 2. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart (1959). — Sartorius, H.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 839. — Silferskioeld, B. P.: Scand. Arch. Physiol., 83 (1940), S. 231. — Sorrentino, M.: La depurazione extra-renale, Napoli (1956). — Waser, P. u. Keller, R.: Helv. physiol. Acta, 12 (1954), S. 94. — Witte, S.: Medizinische, 27 (1958), S. 28. — Witte, S.: Z. exp. Med., 129 (1957), S. 181, S. 258.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. E. Goldhahn, Oberarzt der Chirurg. Klinik d. Medizinischen Akademie Erfurt, Nordhäuser Str. 74.

DK 616.61 - 008.64 - 089 - 78 - 06

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Über Amöbiase*)

von TH. DOXIADES

Zusammenfassung: Die Amöbiase ist, der Ansicht des Verfassers nach, eine viel mehr verbreitete Krankheit, als es gewöhnlich angenommen wird. Man denkt nicht an die Möglichkeit ihres Vorkommens in den Ländern der gemäßigten Zone, weil man irrtümlicherweise die Anwesenheit des dysenterischen Syndroms für unbedingt notwendig hält und weil man, teilweise deswegen, die Amöbiase als eine Krankheit der warmen Länder betrachtet.

Das Auffinden der Amöben im Stuhl sollte zur Stellung der Diagnose nicht als unbedingt notwendig betrachtet werden. Das klinische Bild der Amöbiase ist chronisch und mannigfaltig; es zieht sämtliche Organsysteme und Funktionen in Mitleidenschaft und muß von den Ärzten berücksichtigt werden.

Es werden ausführlich die klinischen Symptome beschrieben, die das Verdauungs-, Respirations-, Kreislauf-, Urogenital- und Nervensystem betreffen und auch allergischer, hormonaler und avitaminotischer Natur zu sein scheinen.

Auf Grund eigener Beobachtungen werden Amöben im Aszites und in morphologisch normalem, nichtentzündlichem, nichteitrigem Lebergewebe nachgewiesen. Auf Grund derselben Beobachtungen scheint es, daß die verschiedenen Medikamente nicht amöbizid, sondern amöbostatisch sind.

Zum Schluß wird über einen Fall von chronischer nichteitriger Amöbenhepatitis berichtet.

Summary: Amoebiasis. In the opinion of the author, amoebiasis is a far more widespread disease than is generally assumed. Its existence in the countries of the temperate zone is not considered possible, partly because it is erroneously thought that the presence of the dysenterie syndrome is absolutely necessary, and partly because amoebiasis is held to be a disease of the warm countries.

The finding of amoebae in the stools should not be considered absolutely necessary for establishing the diagnosis. The clinical picture of amoebiasis is chronic and diverse; it involves all organs and functions, and must be taken into account by the doctors. The clinical symptoms which are associated with the digestive, respiratory, circulatory, urogenital and nervous systems, and all those which appear to be of an allergic, hormonal or avitaminotic nature are fully described.

The amoebae have been demonstrated in ascites and in morphologically normal, non-inflammatory, non-purulent liver tissue by special methods of investigation. According to the same investigations it appears that the various drugs are not amoebicidal but amoebostatic.

Finally, a case of chronic, non-purulent, amoebic hepatitis is described.

Résumé: A propos de l'amibiase. L'amibiase est, à l'avis de l'auteur, une affection bien plus répandue qu'on le suppose en général. On ne songe pas à la possibilité de son apparition dans les pays de la zone modérée parce que l'on tient à tort la présence du syndrome dysentérique comme indispensable et que l'on considère, en partie pour cette raison, l'amibiase comme une affection des pays chauds.

La recherche des amibes dans les selles ne devrait pas être considérée comme indispensable pour l'établissement du diagnostic. Le tableau clinique de l'amibiase est chronique et varié; il intéresse tous les systèmes organiques et toutes les fonctions et le médecin doit en tenir compte.

L'auteur décrit de façon circonstanciée les symptômes cliniques intéressant le système digestif, respiratoire, circulatoire, urogénital et nerveux et qui semblent aussi être de nature allergique, hormonale et avitaminique.

Se basant sur ses observations personnelles, il démontre la présence d'amibes dans l'ascite et dans le tissu hépatique morphologiquement normal, non inflammatoire, non purulent. En raison de ces mêmes observations, il semble que les différents médicaments ne sont pas amibicides, mais amibistatiques.

Finalement il rapporte au sujet d'un cas d'hépatite amibienne chronique non purulente.

Der Grund, warum ich die Amöbiase als Thema für meinen Vortrag gewählt habe, liegt darin, weil ich glaube, daß die Amöbiase — und nicht die Amöbendysenterie, welche ein veralteter Begriff ist — eine Krankheit ist, die viel mehr verbreitet ist, als die meisten Ärzte sowohl in Griechenland als auch in den Ländern der gemäßigten Klimazone annehmen. Die Unkenntnis dieser **Verbreitung der Amöbiase** ist durch verschiedene Irrtümer verursacht worden.

Erstens, weil die Ärzte, wenn sie an Amöbiase denken, unwillkürlich Amöbendysenterie meinen. Die Amöbendysenterie ist das, was den Ärzten gelehrt wurde, und, um bei irgendwelchen Patienten eine solche Diagnose zu stellen, verlangen die Ärzte immer die Anwesenheit eines dysenterischen Syndroms. Meiner Meinung nach ist das ein großer Irrtum, weil, wie ich weiter zu beweisen versuchen werde, die Amöbendysenterie der Anfang oder, wie ich glaube, eine intermediäre Episode des ganzen infektiösen Krankheitsbildes ist, das Amöbiase heißt. Die irrige Meinung, daß zur Diagnose dieser Krankheit im Stuhl des Patienten unbedingt Amöben gefunden werden müssen, ist der zweite Grund des Mißverständnisses. Natürlich wird niemand leugnen, daß das Auffinden der Amöben die ideale und direkte Diagnose ergibt. Dies gilt aber, und dort nicht immer, bei dem dysenterischen Syndrom der Krankheit. Bei den extraintestinalen Lokalisationen, bei den Leberabszessen, wie auch bei den Fällen, die mit Verstopfung verlaufen, ist das Auffinden der Amöben nicht immer sicher. Wehe dem Patienten, der an einem Amöben-

*) Vortrag gehalten am 27. Oktober 1960 vor dem Ärztlichen Verein München, der Vereinigung der Fachärzte für Innere Medizin Bayerns und der Vereinigung der praktischen Ärzte Bayerns. Aussprachebemerkungen folgen in Nr. 15.

abszeß der Leber leidet, sollte sein Leben von dem Auffinden oder Nichtauffinden der Amöben im Stuhl abhängig sein. Dort muß man ex juvantibus vorgehen, um zu versuchen, die Diagnose aus dem therapeutischen Effekt zu stellen. Ich will noch eine andere Ursache des Mißverständnisses erwähnen, nämlich eine mangelhafte Erfahrung des nach Amöben im Stuhl suchenden Arztes oder Laboranten trotz der großen Bedeutung, die dieser letzte Faktor beinhaltet. Ich möchte den heutigen Stand des Problems der Diagnose der Amöbiase, soweit sie auf dem Auffinden der Amöben im Stuhl fußt, und der Statistiken, die aus solchen Befunden hervorgehen, mit den Verhältnissen bei der Tuberkulose vergleichen: Stellen wir uns doch für einen Moment vor, wie es wäre, wenn man nicht die Hilfe der Röntgenstrahlen und der Kutanreaktionen zur Diagnose der Tuberkulose hätte, wenn wir nur auf das Auffinden der Kochbazillen im Sputum des Patienten angewiesen wären, um über Vorliegen oder Fehlen einer Erkrankung an Tuberkulose zu entscheiden, und wenn wir sämtliche Fälle, in denen das Sputum negativ wäre, als Fälle nicht tuberkulöser Natur erklären wollten. Führt man sich das nur einmal vor Augen, dann kann man, meiner Meinung nach, wirklich verstehen, wo etwa heute das diagnostische Problem der Amöbiase liegt.

Daß uns der Begriff Amöbendysenterie unwillkürlich an eine Krankheit der tropischen Länder erinnert, weil aus tropischen Ländern die ersten wichtigen Arbeiten über Amöbeninfektionen publiziert wurden, halte ich als überflüssig zu erwähnen. Jedenfalls hindert uns diese irrige Meinung oft, an die Möglichkeit einer solchen Diagnose zu denken, und wir vergessen alle, daß *Loesch* die erste Amöba in Petersburg, dem heutigen Leningrad, mikroskopisch gesehen hat, und zwar im Stuhl eines Einheimischen, der niemals Rußland verlassen hat.

Eng verbunden mit der Bedeutung des Bakteriologen, der mikroskopisch nach Amöben sucht, wäre die Frage, was wir unter **Entamoeba histolytica** oder deren Zysten verstehen. Die Antwort auf diese Frage ist auch eines von den Mißverständnissen der richtigen Diagnose der Amöbiase. Sollte man Gelegenheit haben, ein Heft zu lesen, das wortwörtlich das durch Magnetophon aufgenommene Protokoll der Sitzung über Amöbiase und der folgenden Diskussion der Spezialisten über dieses Thema beim letzten Kongreß für Tropische Medizin im Jahre 1958 in Lissabon wiedergibt, dann würde man sehen, daß die Spezialisten zu keinem Endergebnis gekommen sind, in gar keiner Frage sich einigen konnten, nicht einmal, was alles Entamoeba histolytica und die Morphologie der Entamoeba histolytica sein könnte. Deswegen will ich mich gar nicht mit dieser Frage beschäftigen.

Ich bin Kliniker und als Kliniker will ich das Problem behandeln. Mich interessiert die Gesundheit meiner Patienten und das Gesundwerden der verschiedenen Krankheitsfälle. Oft muß ich aus dem therapeutischen Resultat das Richtige oder Nichtrichtige der Diagnose ermitteln. Deswegen werde ich weiter versuchen, das **klinische Bild der Amöbiase** zu beschreiben, so zu beschreiben, wie wir es in Griechenland sehen.

Ich sage deshalb in Griechenland, weil ich glaube, daß Krankheitserscheinungen, die auf die Entamoeba histolytica zurückzuführen sind, in den verschiedenen Ländern abhängig von geographischer Länge und Breite verschieden sind. Dies ist übrigens ein Phänomen, das man nicht nur bei der Amöbiase findet. Alle Ärzte, die Gelegenheit gehabt haben, in verschiedenen Ländern medizinisch zu arbeiten, werden die Differenz der Krankheitsbilder in den verschiedenen Ländern kennen, wie bei Poliomyelitis, Grippe, Masern, Malaria usw. Außerdem finde ich, daß die Schwere der Krankheiten, die durch Infektion via Respirationstraktus im Menschen entstehen, an Bedeutung zunimmt, je weiter man nach dem Norden geht. Das Gegenteil gilt für die Infektionen, die durch den Verdauungstrakt eindringen. Das heißt, die klinischen Erscheinungen sind am schwersten in den warmen Ländern, und je mehr man nach dem Norden geht, desto schwächer werden die Symptome.

Ich erinnere mich an einen griechischen Kollegen, den ich, als ich in Berlin studierte, kennengelernt habe. Er hatte immer in Griechenland unter gastrointestinalen Störungen gelitten mit unförmigem, schleimhaltigem Stuhl und einem hartnäckigen Ekzem. Während er in Berlin war, besserte sich sein Zustand aus unbekannten Gründen bedeutend. Nach einigen Jahren in Berlin verbrachte er 3 Jahre in Griechenland. Nach seiner Rückkehr nach Berlin erzählte er mir, daß sich sein Zustand in Athen wieder verschlechtert hatte. In Berlin trat wieder eine wesentliche Besserung ein. Er ließ sich gründlichst untersuchen, man hat ihn wiederholt durchleuchtet, auch fraktionierte Ausheberung des Magensaftes gemacht und kam zu keiner Diagnose. Als er im Jahre 1935 nach Griechenland zurückkehrte — ich hatte mich inzwischen dort niedergelassen und hatte begonnen, mich für die Amöbiase zu interessieren — untersuchten wir ihn auf das Vorhandensein von Amöben und fanden sie wirklich. Nachdem er sich einer Behandlung unterzogen hatte, ist er geheilt worden. Sein Ekzem verschwand auch für immer.

Es sind übrigens Fälle von amerikanischen Soldaten bekannt, die auf den Philippinen von schwerer Ruhr befallen wurden. Sie mußten wegen der Schwere des Zustandes bettlägerig zu Schiff transportiert werden, um in die Vereinigten Staaten zurückzukehren, und schon während der Fahrt trat eine derartige Besserung ein, daß sie in San Franzisko ohne Beschwerden eintrafen. Ich habe es wiederholt erlebt, daß ich in Athen als Arzt zu Reisenden aus Mitteleuropa und Westeuropa gerufen wurde. Sie zeigten akute Durchfallsymptome und haben das auf irgendeine Nahrungsmittelvergiftung zurückgeführt. Nach ausführlichem Befragen fand ich bei diesen Patienten klinische Zeichen, die mich überzeugten, daß diese Leute seit langem an chronischer Amöbeninfektion litten und daß der griechische Zwischenfall nur eine Episode ihrer Krankengeschichte war. Die Diagnose wurde durch das Auffinden von Amöben im Stuhl gesichert. Der therapeutische Effekt einer spezifischen Behandlung hat später die Diagnose bestätigt.

Alle diese obenerwähnten Fälle sind eng verknüpft mit dem Problem der Verbreitung der Amöbiase in der ganzen Welt. Sie werden mir erlauben, darauf später nochmals zurückzukommen, wenn ich das **klinische Bild** der Krankheit vorerst beschrieben habe. Es ist natürlich, da es sich um eine Krankheit handelt, die durch Einnisten der Amöben im Dickdarm entsteht, daß in den meisten Fällen gastrointestinale Störungen im Vordergrund stehen. Trotzdem ist es fraglich, ob man das Dysenteriesymptom in mehr als einem kleinen Prozentsatz der Fälle, vielleicht bei 4—5% findet. Die meisten Patienten beschweren sich hauptsächlich über Entleerungen, das Abwechseln zwischen normalem und umgeformtem Stuhl. Das Wort „beschweren" ist übrigens nicht am Platze, weil sehr viele sich gar nicht darüber beschweren, weil sie sich wegen der Chronizität des Falles schon daran gewöhnt haben und ihn eher für konstitutionell halten. Sie erwähnen den Zustand nur auf ausführliches Befragen. Sehr oft versuchen sie unwillkürlich, darüber hinwegzusehen: „Ach, Herr Doktor, das hat ja keine Bedeutung!", „Ich habe das schon so viele Jahre!" Sie erwähnen weiter, aber wieder

auf Befragen, daß sie doch einen, wenn auch sehr leichten Tenesmus haben, daß die Exkremente doch im Toilettenbecken kleben bleiben, das heißt, daß sie Schleim enthalten. Andere wieder beschweren sich über Obstipation, die unter Umständen auch sehr hartnäckig sein kann, oder auch von Zeit zu Zeit mit breiigen oder ungeformten Entleerungen abwechselt. Charakteristisch ist, daß sich Leute, die konstitutionelle Verstopfung haben, gewöhnlich nicht darüber beklagen. Hingegen fühlen sich Kranke, deren Verstopfung auf Amöbiase zurückzuführen ist, sehr unwohl, falls sie einen Tag nicht zur Toilette gehen. Deswegen gewöhnen sie sich daran, immer stärkere Abführmittel zu benützen. Andere wieder beschweren sich über schweren Magen oder darüber, daß sie für Nahrungsmittelvergiftungen sehr anfällig sind. Andere erwähnen auch Schleim im Stuhl, Schleim, der speziell bei den Leuten, die an Verstopfung leiden, von Zeit zu Zeit als Ausguß des Darmes erscheint, wie ganze Teile eines Darmes, und der den Stücken von Taenia sehr ähnlich sieht. Die meisten sind der Überzeugung, daß sie mit einem überempfindlichen Magen-Darm-Kanal geboren sind. Diese Menschen beschweren sich auch über Blähungen, speziell nach dem Essen. Andere haben einen leichten Brechreiz, der bis zum regelmäßigen Erbrechen kommen kann.

Letzthin besuchte mich eine junge Dame, die sich über Erbrechen nach jeder Mahlzeit beklagte. Sie hatte seit Jahren eine hartnäckige Verstopfung, gegen die sie jeden Tag fünf bis sechs Tabletten von sehr starken Abführmitteln nehmen mußte. Diese junge Dame wurde wiederholt in verschiedenen ausländischen Kliniken ersten Ranges untersucht. Einige hatten nur spastische Obstipation diagnostiziert und behandelten sie dagegen, andere wieder hatten ein Megakolon gefunden und führten diesen Zustand darauf zurück. Sie wurde nach allen möglichen Gesichtspunkten hin untersucht, nur nicht nach Darmparasiten. Nach einer Stuhluntersuchung wurden Amöben gefunden, und das therapeutische Ergebnis war, wie die Amerikaner sagen, dramatisch. Vom zweiten Tag der Behandlung an begann sie regelmäßigen Stuhlgang ohne Kunsthilfe zu haben, und das Erbrechen fing an schwächer zu werden und hörte nach vier bis fünf Tagen vollkommen auf.

Nun aber wollen wir wieder zu unserem klinischen Bild zurückkommen:

Es gibt seltene Fälle, wo sich Patienten auch über hartnäckigen Singultus beschweren, der wohl auf eine Zwerchfellreizung durch die vergrößerte Leber zurückzuführen ist. Amöbenkranke beklagen sich auch über Kopfschmerzen und Schwindelanfälle. Manche beschweren sich über eingenommenen Kopf. Die meisten haben eher geringen Appetit und haben einen unangenehmen Geschmack im Mund, speziell am Morgen beim Erwachen. Seltener trifft man auch Heißhunger. Ein kleiner Prozentsatz beschwert sich über Dyspnoe (Atembeschwerden), die manchmal bis zu Asthmaanfällen gehen kann. In den Jahren, seit ich mich für diese Krankheit interessiere, hatte ich fünf Fälle von sehr schwerem Asthma bronchiale, welches, nachdem man keinen Erfolg mit anderen Medikamenten hatte, gleich nach Auffinden der Amöben nach der ersten Emetinspritze verschwand. Es ist übrigens nicht die einzige allergische Erscheinung, die bei der Amöbiase zustandekommt. *Quinckesche* Ödeme, allergische Hauterscheinungen, hartnäckige Urtikaria — ich will gar nicht über die Lokalisationen der Amöben in der Haut sprechen — und chronische, jeder Behandlung trotzende Ekzeme sind nichts Seltenes. Natürlich kann man nicht alles auf die Amöbe als Ursache zurückführen, außer wenn man sieht, daß diese Erscheinungen nach einer spezifischen Behandlung verschwinden.

Bezüglich des Kreislaufsystems habe ich zu erwähnen, daß die Amöbenkranken prinzipiell Hypotoniker sind. Der Blutdruck ist selten höher als 100 zu 110. Unter den Tausenden von Patienten, die ich während der letzten 30 Jahre gesehen habe, sind diejenigen sehr selten, die einen gewissen höheren Blutdruck zeigten, so selten, daß ich mich oft gefragt habe, ob sich nicht bei Amöbiase irgendeine Substanz im Darm bildet oder ob nicht unnatürliche Resorptionen über die Amöbengeschwüre des Dickdarmes eine Erhöhung des Blutdruckes verhindern. Viele Patienten beklagen sich über Herzbeschwerden, Herzstechen, Extrasystolen, Tachykardien, auch Anfälle von paroxysmaler Tachykardie, leichtes Transpirieren, speziell in den Handflächen, und eiskalte Füße, andere wieder spüren ein Flattern in der Herzgegend. Alle diese Symptome könnten sehr leicht als Symptome vasomotorischer Natur bezeichnet werden. Sollte die Diagnose „Amöbiase" gestellt werden und die spezifische Behandlung durchgeführt werden, dann sieht man, daß das Herzstechen gleich, die anderen Symptome langsamer zum Verschwinden kommen. Später, bei der Besprechung der Amöbenhepatitis werde ich versuchen, eine Erklärung dieses Phänomens zu geben. Auch oft beklagen sich viele über Schmerzen in der Leber oder Gallenblasengegend, die bis zu starken Koliken steigen können.

Aus dem uropoetischen System erwähnen manche einen leichten Harndrang. Aus dem genitalen System beschweren sich viele Männer über Verminderung der Potenz und manche Frauen über schwache und unregelmäßige Periode. Alle diese Patienten klagen über leichte Ermüdbarkeit und speziell darüber, daß sie sich morgens beim Erwachen sehr müde fühlen, so daß ihnen das Aufstehen sehr schwerfällt. Im Laufe des Tages nimmt diese Müdigkeit ab, so daß sie sich abends ganz frisch fühlen. Manche verspüren leichte Wadenschmerzen am Morgen und dumpfe Schmerzen in der Lendengegend, die sehr oft als Lumbagofälle behandelt werden. Wenn man die Haut dieser Menschen betrachtet, so erscheint sie welk. Die Patienten geben den Eindruck eines verminderten Turgors. Diese Menschen leiden so lange an ihrer Krankheit und haben so lange diese Hauterscheinung, daß die Umgebung sich daran gewöhnt hat und denkt, daß sie konstitutionell bedingt ist. Nach einer längeren Behandlung wird nun entdeckt, daß sich auch diese Hauterscheinung ändert und die Leute gesunde Farbe bekommen. Es könnte möglich sein, daß diese Patienten an einer larvierten Pellagra wegen der schlechten Absorption aus dem Darm leiden. Bei vielen Amöbenkranken findet man subfebrile Temperaturen, die auch auf die spezifische Behandlung, speziell mit Emetin oder Chloroquin verschwinden. Die Zunge dieser Patienten zeigt einen Belag verschiedenen Grades und selten wird sie ganz atrophisch. Es erinnert an die Zunge der *Biermer*schen Anämie. Der Magensaft kann normal sein oder eine Hypochlorhydrie und seltener eine Hyperchlorhydrie zeigen. Sehr selten findet man auch histaminresistente Achylie, die, wie die atrophische Zunge, nach längerer spezifischer Behandlung wieder zum Verschwinden gebracht wird.

Außer den charakteristischen Asthmaanfällen können sich die Patienten — was das respiratorische System betrifft — eventuell über Thoraxstechen in der Basis der rechten Lunge beschweren. Dies ist immer auf Vergrößerung der Leber zurückzuführen. Der Arzt könnte auch glauben, daß er rechts unten eine leichte Dämpfung findet. Er kann eventuell auch einen leichten Schatten im rechten, unteren Lungenteil finden, den er als Pneumonitis oder Bronchiektasie diagnostizieren kann. Er kann auch in der rechten Thoraxhälfte größere oder kleinere Mengen von Erguß nachweisen.

Hierzu einen interessanten Fall meiner Klinik, der nach meiner Kenntnis einzig in seiner Art ist:

Am 31. Dezember 1957 wurde in meine Klinik eine 32j. Frau eingeliefert, die sehr blaß war und Ödeme im Gesicht und an den unteren Extremitäten zeigte. Ihr Aussehen erinnerte an Myxödem oder chronische Nierenerkrankung. Die Patientin erzählte, daß sie seit frühester Kindheit immer an gastrointestinalen Störungen litt. Während des Krieges und der Hungersnot hat sie als einzige von sechs Geschwistern ein Hungerödem bekommen, das auf Grund verbesserter Ernährung zurückgegangen ist. Die Patientin hatte subfebrile Temperaturen. Alle Laboruntersuchungen außer der des Eiweißes des Blutes zeigten normale Ergebnisse. Gesamteiweiß war 3,10 g; davon 2,15 g Albumine und 0,95 g Globuline. Die Stuhluntersuchung auf Parasiten war negativ. Es wurde nur eine Vergrößerung der Leber röntgenologisch gefunden. Am 2. Tag nach ihrer Einlieferung ins Krankenhaus wurde bei Schmerzen in der rechten Thorax-Hälfte und einer Temperatur bis 38,5° ein Erguß rechts diagnostiziert. Die Punktion ergab eine klare serofibrinöse Flüssigkeit mit 12‰ Albumen. Die Kultur auf Bakterien war negativ. Die Patientin wurde mit Streptomycin, PAS und Diamicotyl behandelt. Da nach zwanzig Tagen noch keine Besserung zu verzeichnen war, unterbrachen wir auf Grund der Krankengeschichte und der Lebervergrößerung und trotz der negativen Resultate mehrerer Stuhluntersuchungen die obengenannte Behandlung und gingen auf Chloroquin über. Am zweiten Tag dieser Behandlung stieg die Temperatur auf 39,5°, und die Patientin klagte über starkes Unwohlsein. Wir betrachten das als eine Reaktivation einer Amöbiase und gingen zu Emetin über. Am zweiten Tag dieser Behandlung setzte schlagartig eine Besserung ein. Am siebenten Tag war ein vollkommenes Verschwinden des Ergusses festzustellen. Die Antiamöben-Behandlung wird weitergeführt. Zehn Tage darauf wurde die Patientin mit dem Rat entlassen, diese Behandlung nicht zu unterbrechen. Im Juli 1958 wurde die Patientin wieder in die Klinik eingeliefert. Sie war wieder blaß, ödematös und zeigte eine beträchtliche Vergrößerung des Bauchumfanges, der voll von aszitischer Flüssigkeit war. Die Patientin erwähnte, daß dieser Zustand innerhalb von einigen Tagen zustande kam. Sie gab weiter zu, daß sie die vorgeschriebene Therapie seit dem Verlassen der Klinik nicht mehr weitergeführt habe. Die Laboruntersuchungen zeigten: 4,2 Millionen Erythrozyten, 80% Hämoglobin, 7000 Leukozyten mit 87% Polymorphonukleären, Blutsenkung 8 mm nach *Westergren;* Gesamtserum Protein 3 g, Albumine 2,02 g. Globuline 0,98 g, Magensaft: histaminrefraktäre Achylie; sämtliche anderen Untersuchungen sowie die Leberfunktionsproben waren normal. Stuhluntersuchungen auf Parasiten waren immer negativ (es wurden in einigen Tagen über 20 Untersuchungen gemacht). Die Probepunktion ergab: klare Flüssigkeit, 2,00‰ Albumen, 80% Lymphozyten. Die Kultur auf Bakterien war negativ. Zahlreiche vegetative Formen der Entamoeba histolytica wurden gefunden (Abb. 1).

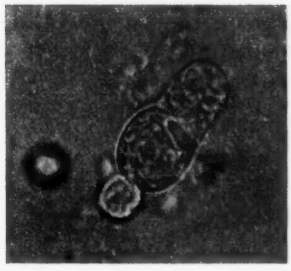


Abb. 1: Entamoeba histolytica in der Aszitesflüssigkeit.

Wiederholte Probepunktionen in den nächsten Tagen haben immer dieselben Resultate ergeben. Leberbiopsie: obwohl die feine Gewebsstruktur des Leberparenchyms erhalten blieb, fand man dichte leukozytische Infiltrationen in dem interlobulären Bindegewebe meistens bestehend aus Lymphozyten, Monozyten und einzelnen polymorphonukleären Zellen. Zwischen den Leberzellen wie auch

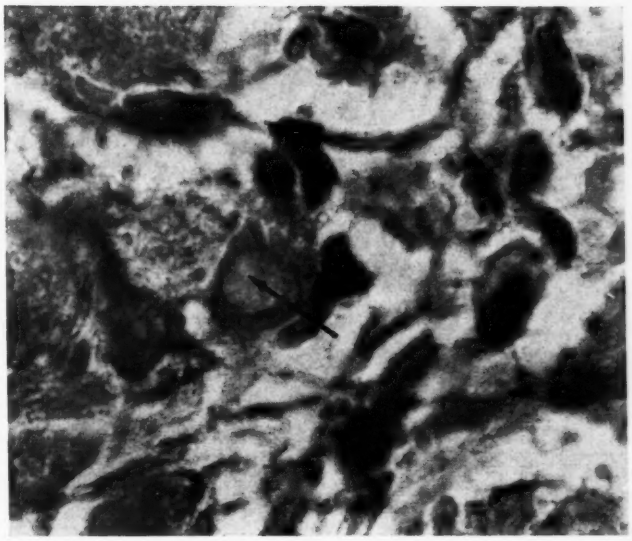


Abb. 2: Entamoeba histolytica mit einer großen Vakuole im Lebergewebe.

im Bindegewebe der *Glisson*schen Dreiecke konnte man vereinzelte und klar unterschiedene Gebilde mit eosinophilem Protoplasma und Vakuolen erkennen, welche auf Grund ihrer morphologischen Merkmale gut als Amöben aufzufassen sind (Abb. 2). Wir haben versucht, eine größere Gewißheit über diese Formationen zu haben, und vor allem haben wir versucht, neugeborene Kätzchen zu infizieren, indem wir diese aszitische Flüssigkeit den Kätzchen als Einlauf gaben. Da die Kätzchen in den folgenden Tagen zeigten, daß sie bei bester Gesundheit waren, haben wir einen anderen Weg eingeschlagen. Im Operationsraum und unter strenger Asepsis haben wir in die Vena portae dreier Meerschweinchen je zwei, drei bzw. fünf Kubikzentimeter Aszites-Flüssigkeit injiziert. Das eine Meerschweinchen ging unter Schockerscheinung sofort zugrunde, die zwei anderen haben den Eingriff sehr gut überstanden. Einem vierten Meerschweinchen haben wir zwei Kubikzentimeter dieser Flüssigkeit in die Leber injiziert. Nach 17 Tagen haben wir alle drei Meerschweinchen getötet. Das Meerschweinchen mit der intrahepatischen Injektion zeigte in der Leber einen Leberabszeß voll von Amöben (Abb. 3).

Nach diesen Resultaten und nachdem sämtliche Stuhluntersuchungen der Patientin immer negativ für Amöben gewesen waren, wurde die Patientin unter Emetin- und Chloroquin-Behandlung gestellt. Die Besserung, die eintrat, war genau so eindrucksvoll und schnell wie das erste Mal mit dem Pleura-Erguß. Der Bauchum-

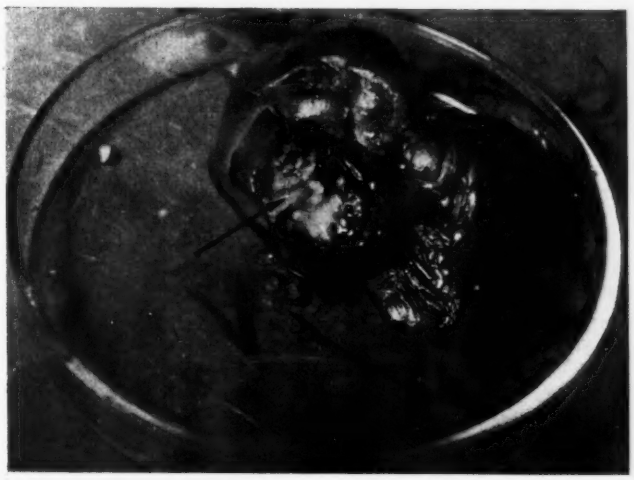


Abb. 3: Abszeß in der Leber eines Meerschweinchens nach Injektion der amoebenhaltigen Aszitesflüssigkeit.

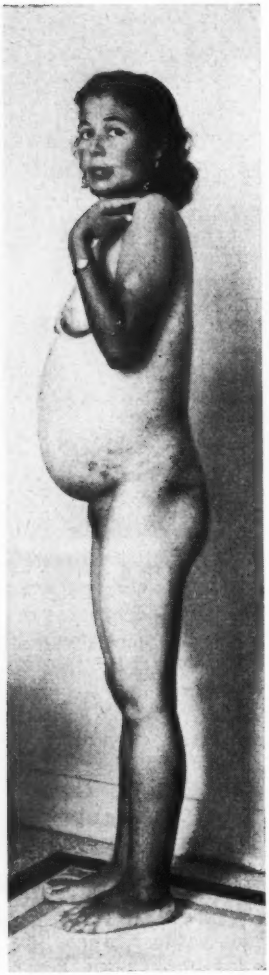


Abb. 4: Patientin vor der Behandlung.

Abb. 5: Patientin 8 Tage nach der Behandlung.

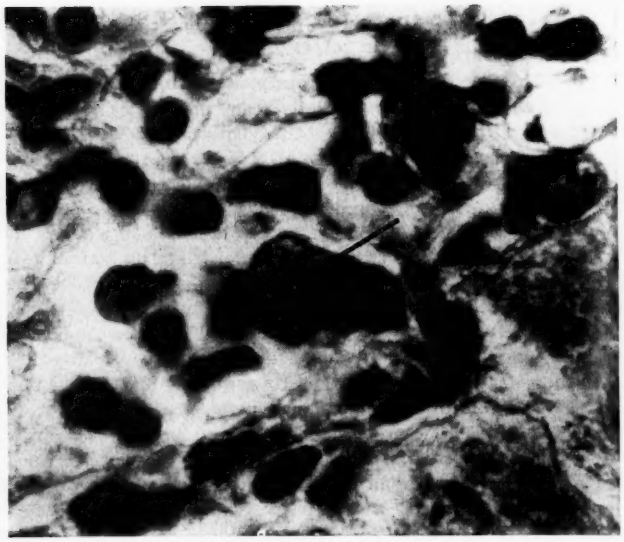


Abb. 6: Leberbiopsie. Entamoeba histolytica im Leberparenchym nach längerer spezifischer Behandlung.

fang ging in einigen Tagen von 93,5 cm auf 78 cm zurück. (Abb. 4 und 5). Die Behandlung wurde mit jodhaltigen und arsenikhaltigen Präparaten weitergeführt sowie mit Antibiotika, und trotzdem fand man bei jeder neuen Leberbiopsie immer dieselben Elemente wie vor der Behandlung. Vor einigen Monaten trat die Patientin zum dritten Mal, nur zur Nachuntersuchung, in die Klinik ein. Jetzt fühlt sie sich absolut gesund. Die Leber ist nicht mehr vergrößert, das Blutserum-Eiweiß ist normal, der Magensaft hat normale Azidität, aber die Leberpunktionen zeigen uns immer noch dieselben Elemente, die wir als Amöben bezeichnen (Abb. 6).

Vergessen habe ich noch, zu erwähnen, daß wir uns zwei Monate nach dem Verschwinden des Aszites schwer, aber doch entschlossen haben, daß die Frau einer Laparotomie unterzogen werde, damit wir sehen, ob nicht der Zustand, den sie aufwies, auf einen Durchbruch eines Leberabszesses oder eine Perforation eines Dickdarmgeschwüres zurückzuführen war. Wir haben sowohl die Leberoberfläche als auch den Dickdarm vollkommen intakt gefunden. Bei der Operation wurde ein kleines Stück Leber zur Untersuchung weggenommen, welches auch Amöben zwischen seinen Zellen zeigte.

Und jetzt komme ich zurück zu der Beschreibung des klinischen Bildes.

Wie gesagt, das Zirkulationssystem zeigt außer der Hypotension nichts anderes Charakteristisches. Das Elektrokardiogramm ist immer normal. Beim Abdomen finden wir gewöhnlich eine Druckempfindlichkeit im Oberbauch unter dem Schwertfortsatz, welche man bei der Durchleuchtung außerhalb des Magens lokalisieren kann und die beim tiefen Atmen stärker wird. Meiner Meinung nach ist das auf eine weiche Vergrößerung der Leber zurückzuführen. Die Leber findet man unter dem rechten Rippenbogen und speziell auch bei tiefer Inspiration vergrößert und druckempfindlich. Diese Vergrößerung ist aber von so weicher Art, daß man sie besser röntgenologisch feststellen kann, sowohl nach oben, wo das rechte Zwerchfell mit regelmäßiger Kurve oder uneben abschließt und bei tiefer Inspiration zurückbleibt, oder nach unten, wo die Lebergrenze bis zum kleinen Becken reichen kann. Meiner Meinung nach ist dies ein sehr wertvolles diagnostisches Zeichen, und allein auf Grund dessen gehen wir sehr oft therapeutisch vor, und das Zurückgehen sowohl des Hochstandes des rechten Zwerchfelles, wie auch der Beschwerden, geben uns einen indirekten Beweis der Diagnose. Wir finden dieses Zeichen so oft, daß wir glauben, daß fast in jedem Fall einer Amöbiase auch eine chronische Hepatitis vorhanden ist. Der therapeutische Erfolg übrigens, speziell seit wir Chloroquin als Medikament haben, hat uns sehr in dieser Meinung bestärkt. Das Herzstechen, das ich oben erwähnt habe, verschwindet prompt bei diesen Fällen, und wir glauben, daß es auf eine Vergrößerung des linken Leberrandes zurückzuführen ist. Dasselbe gilt für die subfebrilen Temperaturen.

Wie Sie wissen, herrscht eine große Meinungsverschiedenheit über Amöbenhepatitis unter den Spezialisten. Die meisten Autoren erwähnen die Hepatitis nur als eine Vorstufe des Leberabszesses. Wir glauben aber, daß die Amöbenhepatitis als ein eigenes Krankheitsbild zu betrachten ist. Der obenerwähnte Fall sowie viele andere bestärken uns in dieser unserer Meinung. Man findet weiter Druckempfindlichkeit im Zökum, das man wulstartig palpieren kann.

Röntgenologisch findet man außer den obenerwähnten Lebersymptomen oft eine Duodenitis, die man irrtümlicherweise als indirektes Ulkuszeichen annimmt, und auch oft spastische Kolitis. Endlich, das Nervensystem betreffend, hatte ich einzelne Fälle, speziell bei jüngeren Patienten, mit epileptischen Anfällen bei negativem Elektroenzephalogramm, die vollkommen aufgehört haben, nachdem man Amöben gefunden hatte und die dafür in Frage kommende Behandlung durchführte. Jedenfalls muß ich bei diesen Fällen erwähnen,

Abb. 1: Typische Gefäßzeichnungen an der lateralen Wand des linken OL-Bronchus, Stadium I-II.

Abb. 2: Platten und Knötchen in der unteren Trachea und im Anfangsteil beider Hauptbronchien, Stadium II.

Abb. 3: Multiple Knötchenbildungen in der medialen Wand des rechten Zwischenbronchus, Einblick in den ML-Bronchus (oben) und in den UL-Bronchus (unten), Stadium II.

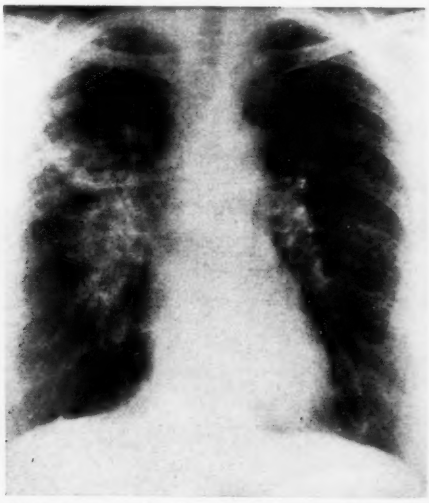


Abb. 4: Ausgedehnte streifig-kleinfleckige Verschattungen im Bereich des Mittelfeldes, weniger im Ober- und Unterfeld bei Betonung der rechten Seite (Stadium II).

Abb. 5a: Bronchogramm rechts von Fall Abb. 4. Zwischen- und OL-Bronchus eingeengt. Segmentbronchien des OL und der UL-Spitze deutlich stenotisch.

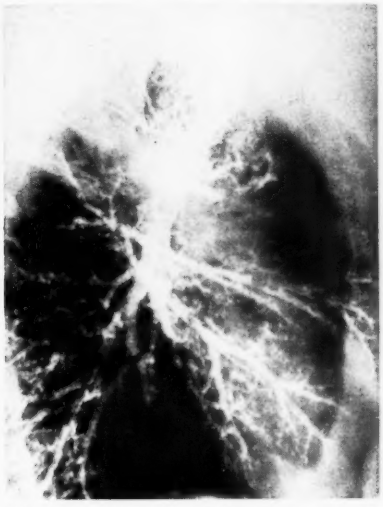


Abb. 5b: Dasselbe Bronchogramm im seitlichen Strahlengang. Abbruch des anterioren und posterioren Segmentbronchus des OL. ML-Bronchus nach unten verdrängt und eingeengt, der mediale Segmentbronchus fehlt. Sämtliche UL-Bronchien vermehrt gespreizt.

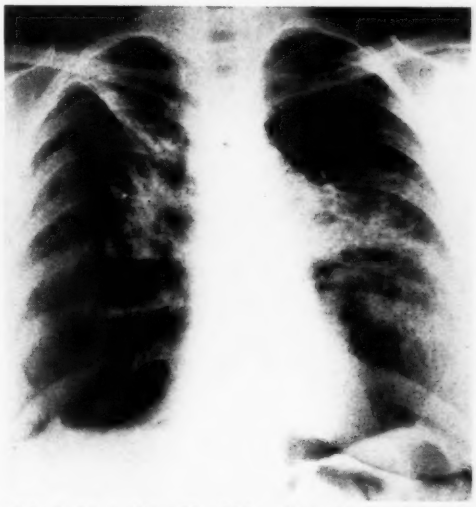


Abb. 6: Im rechten Oberfeld und im linken Mittelfeld harte streifige Verschattungen, die teilweise scharf gegenüber dem emphysematösen Lungengewebe abgesetzt sind. Hoch- und Lateralverziehung des rechten Hilus, weniger des linken Hilus.

Abb. 7a

Abb. 7b

Abb. 7a: Bronchogramm rechts von Fall Abb. 6 in a. p.- und seitlichem Strahlengang. Lateralverziehung von Haupt-, Zwischen- und UL-Bronchus, Hochziehung des OL-Bronchus. Sämtliche OL-Segmentbronchien stellen sich dar, sie sind infolge extremer Lappenschrumpfung hochgradig gebündelt und korkzieherartig deformiert. Der mediale Ast des ML-Bronchus ist ebenfalls stark nach oben verzogen und am Ende bronchiektatisch erweitert. Erhebliche kompensatorische Spreizung sämtlicher UL-Bronchien.

Abb. 8: Bronchogramm links von Abb. 6. — Darstellung des linken Hauptbronchus mit Anfangsteil des OL- und UL-Bronchus. Bündelung beider Lingulabronchien und des anterioren OL-Segmentbronchus, teilweise auch der UL-Spitze, die in das Narbenfeld ziehen.

Abb. 1: Gefäß-Lues.

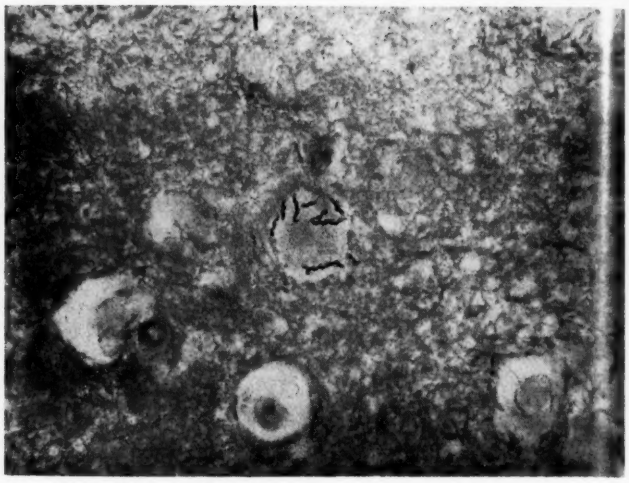


Abb. 2: Spirochäten im Nekroseherd.

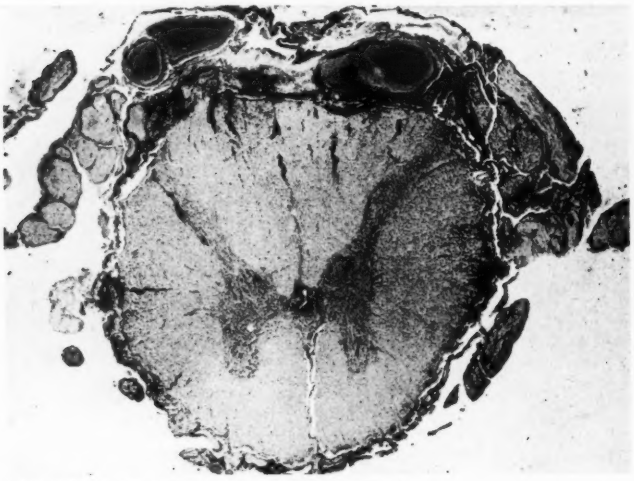


Abb. 4: Lues der Leptomeninx des Rückenmarks.

Abb. 7: Gummi.

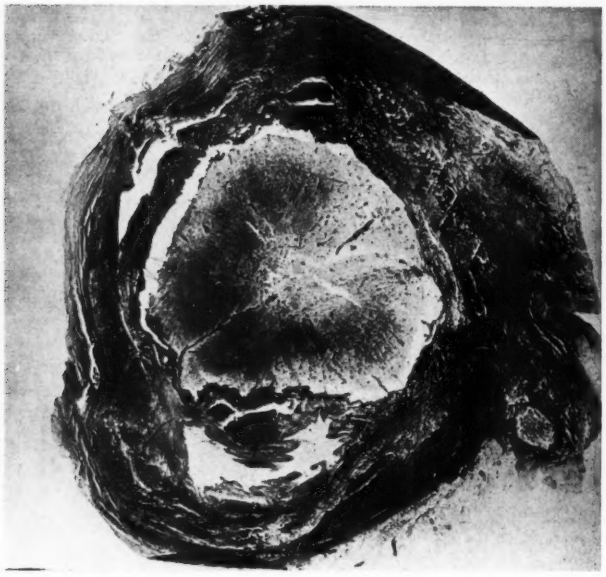


Abb. 6: Tabes kombiniert mit luischer Meningitis.

G. Stötter: Diabetes mellitus*)

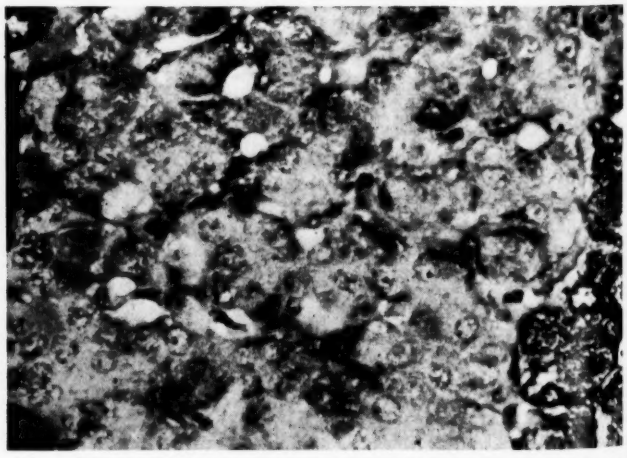


Abb. 7: Beginnende Degranulation eine halbe Stunde nach oraler Gabe von D 860 (50 mg/kg Ratte).

*) Der Text zu den Abb. folgt in der 1. Fortsetzung im Heft 15.

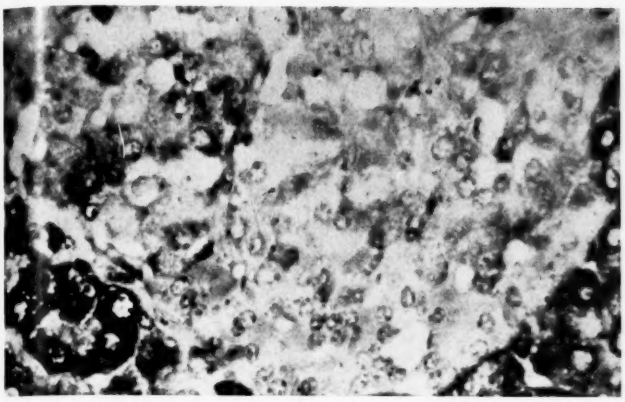


Abb. 8: 24 Stunden nach oraler Gabe von D 860. Granulation beträgt nur noch 50% der normalen Dichte.

Abb. 9: Nach 48 Stunden ist der normale Zustand wieder erreicht.

W. Helbig u. Gen.: Klinik und neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild des perniziösen Hyperinsulinismus

Abb. 3: BB-Zellen-Adenom (Fall 1); Färbung nach *Ronà-Morvay*.

Abb. 4: Normales Pankreasgewebe neben einzeln gelagerten Inselzell-Adenomen und exkretorischen Anteilen (Fall 2).

Abb. 5: Inkretorische und exkretorische Pankreasanteile aus dem Tumorgewebe.

Abb. 6: Streifenförmige, aus epitheloiden Zellen aufgebaute Bänder, die im Bindegewebe des Tumors gelagert sind (an ein Karzinoid der Appendix erinnernd).

Abb. 7: Solides, szirrhöses Karzinom aus dem entfernten Pankreastumor.

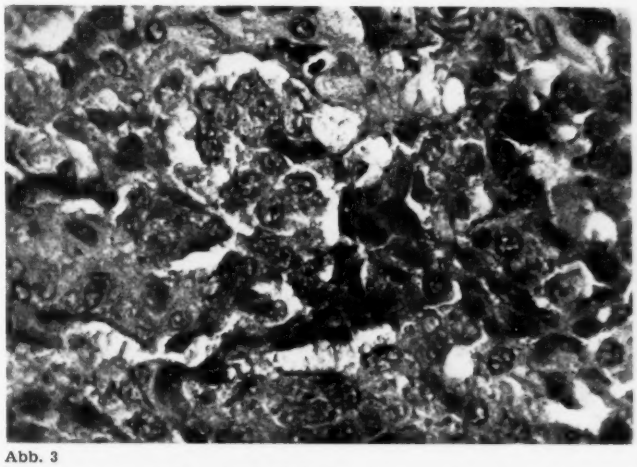


Abb. 3

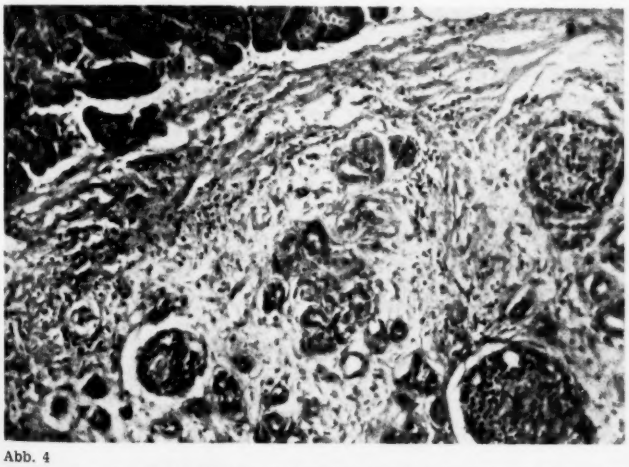


Abb. 4

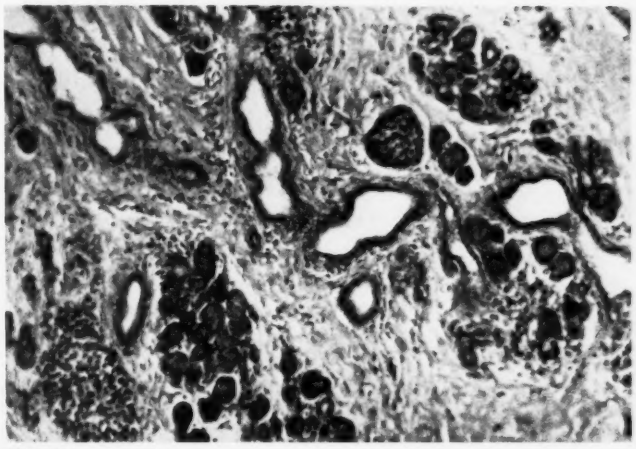


Abb. 5

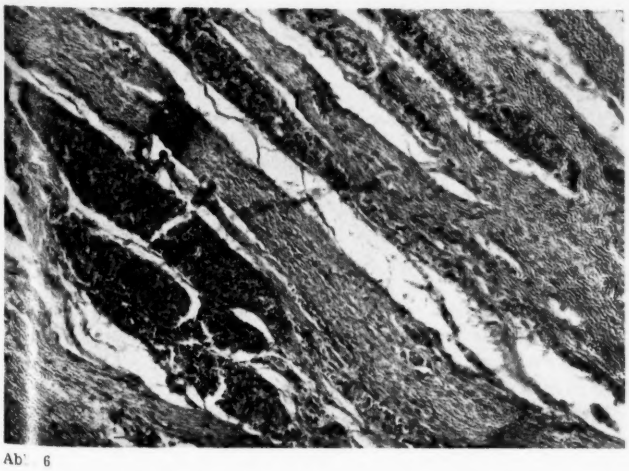


Abb. 6

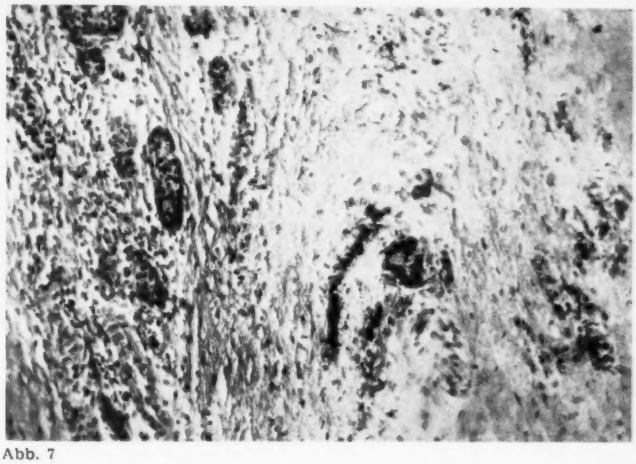


Abb. 7

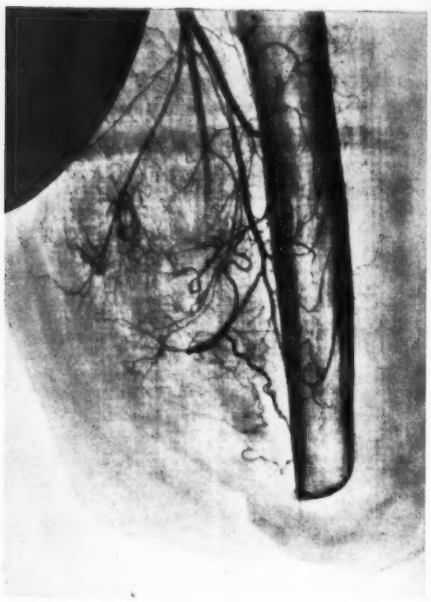


Abb. 1a

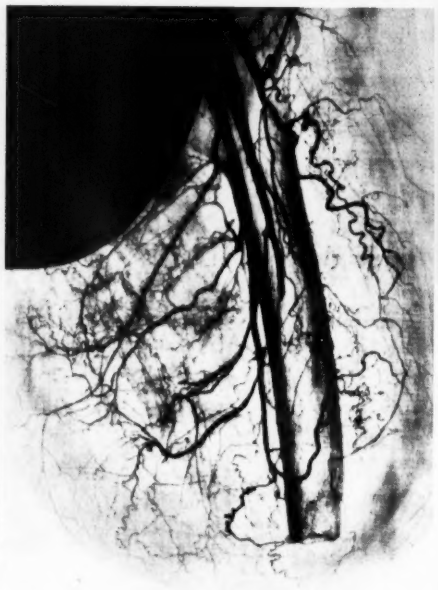


Abb. 1b

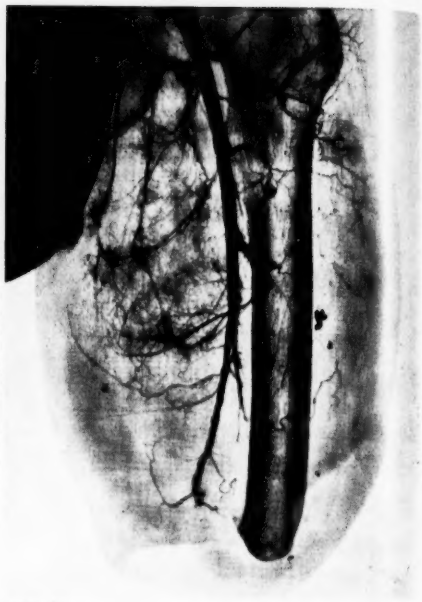


Abb. 2a

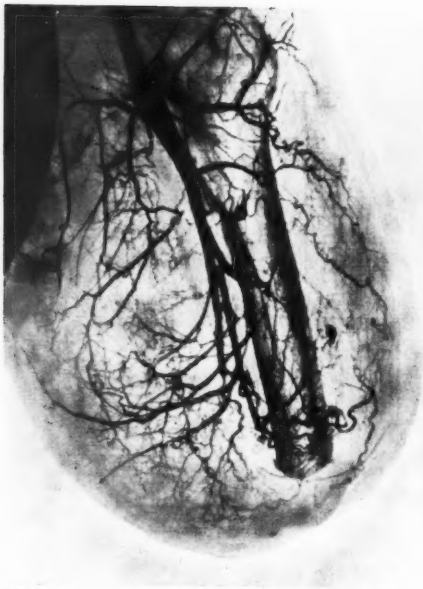


Abb. 2b

Abb. 3a

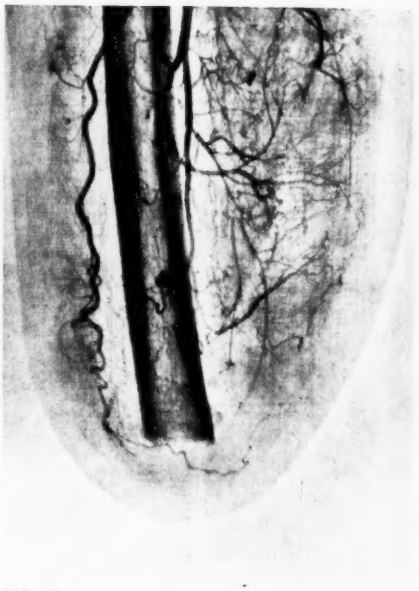


Abb. 3b

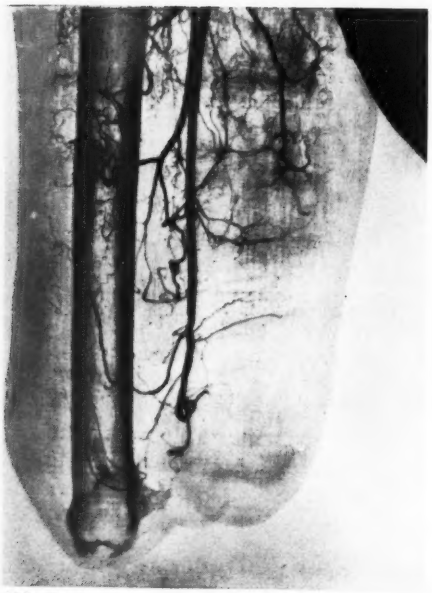


Abb. 4a

Die Legenden zu den Abbildungen befinden sich am Schluß des Artikels Seite 764 bis 765.

Abb. 4b

daß ich im Stuhl außer Amöben auch Lamblien gefunden habe, und ich kann nicht mit Sicherheit die Ursache auf die Amöben zurückzuführen. Ich bin jedenfalls davon überzeugt, daß diese Anfälle parasitärer Natur sind. Der psychoneurotische Zustand vieler Amöbenkranken ist bezeichnend. Sollte der Arzt nicht an die Möglichkeit einer Amöbeninfektion denken, könnte er diese Patienten sehr leicht als Psychoneurotiker oder Hysteriker oder auch Simulanten bezeichnen. Das Resultat der Therapie aber, welches in diesen Fällen oft viel später erscheint, kann uns von der wahren Ätiologie überzeugen. Es ist nicht völlig ausgeschlossen, daß dieser Zustand auch auf eine larvierte Pellagra zurückzuführen ist. Die Laboratoriumsuntersuchungen, außer der Stuhluntersuchung auf Amöben, helfen uns nicht viel. Außer einer gelegentlichen Eosinophilie ergeben sich keine anderen diagnostischen Hinweise.

Bis jetzt habe ich das klinische Bild der Amöbiase beschrieben, ohne über Amöbenabszesse der Leber, der Lunge oder des Gehirns zu sprechen. Jedenfalls läßt sich sehen, daß die Amöbiase ein mannigfaltiges klinisches Bild bietet. Natürlich ist es nicht gesagt, daß man sämtliche dieser Symptome bei allen Patienten gleichzeitig vorfindet. Aber es gibt offensichtlich kein einziges System, welches sich nicht daran beteiligt. Verdauungs-, Respirations-, Zirkulations- und Nervensystem, uropoetisches und genitales System sowie die Haut und die Sphären der Vitamine und Fermente nehmen daran teil. Nur drei andere große Krankheiten haben ähnlich mannigfaltige Symptome: die Tuberkulose, die Lues und die Malaria. Daß diese drei Krankheiten bis jetzt ausreichend studiert wurden, die Amöbiase aber nicht, ist darauf zurückzuführen, daß die Amöbiase selten zum Tod führt. Deswegen neigen wir dazu, sie zu ignorieren. Die Patienten, die ich erwähnt habe, bleiben immer weiter am Leben, wandernd von Arzt zu Arzt, und man stellt bei ihnen Diagnosen, wie Herzneurose, vasomotorische Neurose, Psychoneurose, Magenneurose, Aerophagie, nervöse Dyspepsie, Pylorospasmus, Motilitäts- oder Sekretionsneurose, gastrokardiales Syndrom, nervöses Aufstoßen, Gastroptose und Magenatonie, Enteroptose, Nephroptose, allgemeine Eingeweideptose, Darmspasmen, spastisches Kolon, Darmgärungen, Adhäsionsbeschwerden, Gallenblasenleiden bei röntgenologisch normaler Gallenblase, Colica mucosa, spastische Obstipation, *Ménière*sches Syndrom, chronische Appendizitis usw.

Selten kommt zu mir ein Fall einer chronischen Amöbiase, der nicht wie einen Orden die Narbe der Appendektomie trägt. Beim Befragen erwähnt der Patient, daß er auch nach der Blinddarmentfernung die vorherigen Beschwerden immer noch habe.

Alle diese obenerwähnten Diagnosen gehören zu denjenigen Diagnosen, die seinerzeit von *von Bergmann* in seiner Funktionellen Pathologie unter dem Titel „Cavete-Diagnosen" als „Verlegenheitsdiagnosen" bezeichnet wurden. Die Hauptsache für die Diagnose der Amöbiase ist, daß der Arzt an ihre Wahrscheinlichkeit denkt.

Bezeichnend ist folgender Fall:

Vor drei Jahren wurde ich gebeten, eine 70j. Frau zu besuchen. Sie war vor einigen Tagen von einem angesehenen Chirurgen Athens operiert worden, weil sie appetitlos war und stark abmagerte und weil man einen Tumor im rechten Oberbauch palpatorisch fand. Bei der Operation fand man einen Tumor des linken Leberlappens, der als maligne diagnostiziert wurde. Es wurde keine Biopsie gemacht, und die Patientin wurde mit der Prognose nach Hause geschickt, daß sie nicht mehr als zwei Monate noch leben werde. Weil die Patientin zu Hause Fieber bekam, zu husten begann und Auswurf hatte, und da im Hause kleine Kinder waren, wurde ich gerufen, damit ich sie in meine Abteilung aufnehme. Das wurde getan. In meiner Klinik habe ich der Frau, trotz der sicheren Diagnose, wegen des Befundes im rechten unteren Lungenlappen und wegen der Lebervergrößerung Chloroquin gegeben. Nach einer gesteigerten Diurese verschwand das Fieber, die Auskultationserscheinungen der Lunge verschwanden, die Leber wurde etwas kleiner, und der Appetit kam teilweise wieder zurück. Aus kollegialen Gründen gegenüber meinem Kollegen, der operiert hatte, und weil man eine Diagnose, die bei offenem Bauch gestellt wurde, wirklich nicht ignorieren konnte, habe ich erlaubt, daß die Patientin die Klinik mit der Anweisung verläßt, daß sie weiter Chloroquin nehmen werde. Ich habe nichts mehr von ihr gehört, außer daß sie noch am Leben sei.

Vor einem Jahr war es, daß ich zusammen mit dem Chirurgen, der operiert hatte, vom behandelnden Arzt zum Konsilium gerufen wurde, weil die Patientin rechts einen Pleura-Erguß hatte. Sie hatte ca. 38° Fieber, eine leichte Leukozytose, eine Blutsenkung von 25 mm und einen Pleura-Erguß rechts bis zur 5. Rippe. Die Probepunktion hat uns eine leicht trübe, serofibrinöse Flüssigkeit gegeben. Die zwei anderen Kollegen betrachteten das als eine Folge des Tumors, den man zwei Jahre vorher gefunden hatte. Inzwischen erfuhr ich auf Befragen, daß die Patientin seit ihrer Entlassung aus meiner Klinik kein Chloroquin mehr genommen hatte. Ich habe veranlaßt, daß man ihr wieder Chloroquin geben sollte; meine beiden Kollegen haben dies skeptisch akzeptiert, und ich bin weggegangen. Nach einigen Tagen erfuhr ich, daß die Flüssigkeit plötzlich mysteriöserweise verschwunden war, nachdem die Patientin Chloroquin genommen hatte. Dann habe ich wieder nichts gehört, bis vor zwei Monaten, als die Patientin in sehr schwerem Zustand in meine Klinik eingeliefert wurde. Sie schien seit einem Monat wieder Flüssigkeit in der rechten Thorax-Hälfte zu haben, hatte Fieber und wurde mit Streptomycin, Penicillin und PAS behandelt. Da sich der Zustand nicht besserte und die Patientin in den letzten Tagen stark dyspnoisch war und großen Verfall der Kräfte zeigte, schickte man sie mir in die Klinik; ich fand eine Frau mit Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie und Dämpfung in der rechten Thorax-Hälfte. In derselben Nacht wurde ich wieder in die Klinik gerufen. Die Patientin hatte einen sehr starken Schüttelfrost, hohes Fieber, sehr schwere Dyspnoe, starke Zyanose, Myokardschwäche und war halb benommen. Ich habe in dieser Nacht punktiert und habe zwei Liter einer leicht trüben, serofibrinösen Flüssigkeit entfernt. Die Patientin zeigte darnach nur leichte Besserung. Am übernächsten Tag machten wir bei schwerstem Zustand eine Röntgenaufnahme im Bett. Bei der Besprechung der Aufnahme bezeichnete sie unser Röntgenspezialist wegen der Schwere des Zustandes der Patientin als nicht geglückt. Auf Grund dieser Aufnahme habe ich eine Perikarditis durch Durchbruch eines Leberabszesses zum Perikardium diagnostiziert und einen rechten subphrenischen Abszeß wieder wegen Durchbruches eines anderen Leberabszesses. Meine Assistenten sahen mich ein bißchen verwundert an, speziell, weil das Elektrokardiogramm nichts von einer Perikarditis zeigte.

Am selben Tag ist die Patientin gestorben. Die Sektion hat ergeben: Ein walnußgroßer Abszeß im linken Lappen der Leber, umgeben von zahlreichen kleineren, teils disseminierten, teils konfluierenden, stecknadel- bis erbsengroßen Abszessen, einige davon waren an der Oberfläche der Leber gelegen und führten zur Bildung eines paralienalen und eines subphrenischen Abszesses rechts sowie einer fibrinös-eitrigen Perikarditis. Fortgeschrittene Leberzirrhose. Peritonitis adhaesiva. Schwere Arteriosklerose der Aorta und der Nieren.

Ich erwähne diesen Fall, weil der Tod dieser Frau darauf zurückzuführen war, daß der behandelnde Arzt niemals an eine Amöbeninfektion glauben konnte. Glauben konnte er aber, daß der Tumor, der angeblich die Patientin in zwei Monaten zugrunde richten sollte, immer noch nach drei Jahren da war und die verschiedenen Komplikationen hervorrief. Hätte er an die Möglichkeit der Amöbiase geglaubt, diese Frau wäre vielleicht immer noch am Leben.

Da man bei diesem Fall auch zirrhotische Veränderungen der Leber gefunden hat, wird die Frage aufgeworfen: Kann eine chronische Amöbenhepatitis Zirrhose hervorrufen? Bis jetzt gibt es verschiedene Arbeiten, die dafür sprechen. Ich glaube mit Sicherheit, diese Frage bejahen zu dürfen. Ich würde gerne wissen, wie die Entwicklung des ersten Falles mit dem Aszites gewesen wäre, wäre da nicht die Krankengeschichte und der Nachweis der Amöben in der Aszitesflüssigkeit, und hätte man nicht die spezifische Therapie gemacht, wäre diese Frau nicht weiter auf Zirrhose behandelt worden?

Und da wir gerade über **Therapie** sprechen, die hauptsächlichen Medikamente gegen Amöbiase sind: Emetin, Chloroquin, jodhaltige Verbindungen und arsenikhaltige Verbindungen. Die jod- und arsenikhaltigen Verbindungen greifen vornehmlich bei der intestinalen Amöbiase an, Emetin sowohl in der extraintestinalen wie in der intestinalen, Chloroquin speziell bei Leberamöbiase. Unserer Meinung nach ist die Entdekkung des Chloroquins bei der Amöbenhepatitis ein wirklicher Fortschritt der Therapie der Amöbiase. Weil hier die toxischen Erscheinungen des Emetins fehlen, kann man viel leichter Gebrauch von Chloroquin machen, sehr oft auch schon beim bloßen Verdacht. Die direkte und schnelle Antwort auf die Darreichung von Chloroquin, das Verschwinden vieler undiagnostizierten, subfebrilen Temperaturen, das Rückgehen des Herzstechens, des Schwindelgefühls, das Nachlassen der Druckempfindlichkeit der Leber, im allgemeinen das Kleinerwerden der Leber, welches man sowohl palpatorisch wie röntgenologisch feststellen kann, das Wissen, daß es sich bei diesen Fällen nicht um Malaria oder Krankheiten des kollagenen Systems handelt, können uns überzeugen, daß wir es in diesen Fällen mit Amöbenhepatitis zu tun haben. Bei vielen von diesen Fällen — vielleicht erinnern Sie sich an das Ansteigen der Diurese des erwähnten Falles des Leberabszesses — sieht man nach Darreichung von Chloroquin größeres oder kleineres Ansteigen der Diurese. Ich glaube, daß dieses Phänomen auf eine Besserung der Funktion des Leberparenchyms zurückzuführen ist. Diese Steigerung der Diurese halte ich sehr oft für ein diagnostisches Zeichen. Im übrigen glaube ich, daß die absolute Desinfektion des Körpers bei dieser Krankheit mit den heute bekannten Mitteln wirklich schwer und langwierig ist. Die Krankheitssymptome gehen sicher zurück, und es tritt eine Besserung des Zustandes ein, aber werden die Amöben vernichtet? Der erwähnte Fall mit dem Auffinden der Amöben nach zwei Jahren, trotz der verschiedenen Behandlungen, spricht hier dafür, daß die Medikamente eher amöbostatisch und nicht amöbizid sind. Diese Patienten werden klinisch geheilt, sie bleiben aber Amöbenträger.

Man wird sich vielleicht fragen, warum ein so ermüdender Vortrag über eine Krankheit, die hier nicht existiert? Und da wird die Frage aufgeworfen: Existiert sie wirklich nicht? Oder wird die Diagnose nicht gestellt, weil man nicht an die Möglichkeit der Amöbiase denkt? Wo man in der Welt nach Amöben gesucht hat, man hat sie überall gefunden. Statistisch wird dies von allen Ländern der Welt bewiesen, auch von Skandinavien und Rußland, und alle diese Statistiken, die meiner Meinung nach nicht unfehlbar sind, weil sie den Fehlern, die ich bereits erwähnt habe, unterworfen sind, zeigen uns einen positiven Amöbenbefund, und zwar von 5—60%. Jedenfalls die größte Statistik ist die von *Craig* aus den Vereinigten Staaten mit 118 000 untersuchten Personen und mit einem Prozentsatz positiven Befundes von 8,1. Sollte man annehmen, daß diese Zahl richtig ist, ist es wenig, falls es in den Vereinigten Staaten bei 170 Millionen Einwohnern 13 Millionen Amöbenträger gibt? Oder, daß hier in Deutschland, ihren eigenen Statistiken entsprechend, 3 bis 5 Millionen Menschen Amöben beherbergen?

Sind alle diese Menschen von diesem Standpunkt aus vollkommen gesund und nur einfach Amöbenträger? Ich wäre wirklich neugierig, das zu wissen. Wie viele von den Menschen, die mit den Verlegenheitsdiagnosen von *von Bergmann* bezeichnet sind, verdanken ihre Beschwerden allein der Amöbeninfektion bei dem mannigfaltigen klinischen Bild, das ich hier beschrieben habe?

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Th. Doxiades, Rue Homère 50, Athen (Griechenland).

DK 616.993.12

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Stadt Augsburg (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. *G. Stötter*)

Diabetes mellitus

Neuere Gesichtspunkte und moderne Therapie

von G. STÖTTER

Zusammenfassung: Gründliche Kenntnisse über die Häufigkeit des Diabetes mellitus, über die Erkennung des Prädiabetes und über die Einteilung in den labilen jugendlichen und in den stabilen, meist nach dem 40. Lebensjahr beginnenden Diabetes sind die Voraussetzung, um eine moderne und erfolgreiche Therapie der Zuckerkrankheit durchführen zu können.

Ziel der Behandlung ist, eine dauernd gute Stoffwechsellage möglichst mit Aglykosurie und normalen Blutzuckerwerten zu erreichen. Die Möglichkeiten hierzu sind in der Einhaltung einer entsprechenden Diät bei geregelter körperlicher Betätigung, zusätzlich in Verabreichung von Insulin und Sulfonyl-Harnstoffen gegeben. Ihre Anwendung wird eingehend geschildert. Das unterschiedliche Verhalten der SH im Stoffwechsel, ihre Metaboliten, ihre optimale Wirkspiegel- und Halbwertszeiten sind bekannt. Der Wirkungsmechanismus wird vorwiegend in der Freisetzung von körpereigenem Insulin gesehen, da sie nur wirken, falls noch ein Rest von funktionierendem Insulingewebe vorhanden ist. Unter Zugrundelegung der pharmakologischen Gesichtspunkte von D 860 und BZ 55 wird ihre optimale Anwendungsform zur Behandlung entwickelt. Da es sich um eine Dauertherapie mit nicht unbeträchtlichen Mengen eines Pharmakons handelt, wird dem im Stoffwechsel ausgesprochen inerten Molekül D 860 der Vorzug gegeben. Seine kurze Wirkungsdauer macht die Behandlung besonders gut steuerbar.

Zur Biguanid-Behandlung wird kritisch Stellung genommen.

Es werden praktische Ratschläge für die Primäreinstellung auch bei ambulanter Behandlung und das Vorgehen bei vorübergehender Stoffwechselverschlechterung gegeben, auf die Mißerfolge, Primär- und Spätversager, die Rückstellung auf Insulin und auf die Nebenwirkungen eingegangen und die wichtigsten Komplikationen gewürdigt.

Trotz des Umfanges der Darstellung ist sich der Verfasser im klaren, daß vieles nur als Skizze abgehandelt werden konnte.

Summary: Diabetes mellitus. Modern Aspects and Modern Therapy. For the successful performance of modern therapy of diabetes mellitus, well-founded knowledge is necessary about the frequency of diabetes, the recognition of the prediabetic state, and the differentiation between labile juvenile and stable late diabetes, which mostly begins after the age of 40 years.

The aim of treatment is to achieve a permanent balance of the metabolism, if possible with aglycosuria and normal blood sugar values. This is made possible by adherence to an appropriate diet with regular excercise, in addition to the administration of insulin and sulphonyl urea drugs. Their use is thoroughly described. The different actions of the sulphonyl urea drugs in metabolism, their metabolites, their optimum level of action and half excretion time are known. They act mainly by releasing the body's own insulin, because they are only effective as long as there is still some functioning insulin producing tissue left. The optimum form of administration for D 860 and BZ 55 is developed on the basis of their pharmacological properties. Since it is a question of permanent therapy in which not inconsiderable amounts of the drug are used, D 860 is given preference as the molecule is notably inactive in metabolism. Because of its short duration of action the treatment can be particularly well controlled.

The Biguanide treatment is critically discussed.

Practical suggestions are made for the initial stabilization and also for out-patient treatment and the treatment of transient metabolic disturbances. In addition the failures, both primary and late, the return to insulin treatment, the side-effects and the most important complications, are discussed.

Inspite of the length of the paper, the author is well aware that many points could only be dealt with in outline.

Résumé: Le diabète sucré. Points de vue récents et thérapeutique moderne. Des connaissances approfondies de la fréquence du diabète sucré, de l'identification du prédiabète et de la classification en diabète juvénile instable et en diabète stable, faisant presque toujours son apparition une fois passé l'âge de 40 ans, constituent la condition primordiale permettant de pratiquer une thérapeutique moderne et efficace du diabète sucré.

Le but du traitement est d'obtenir la permanence d'un bon métabolisme, autant que possible avec aglycosurie et taux glycémiques. Les possibilités en résident dans l'observation d'un régime adéquat, parallèlement à une activité physique régulière et, à titre complémentaire, l'administration d'insuline et de sulfonylurées. L'auteur décrit de façon circonstanciée leur application. Le comportement variable des sulfonyl-urées dans le métabolisme, leurs métabolites, leur niveaux d'action optima et temps de demi-valence sont connus. Le mécanisme d'action est vu surtout dans la libération d'insuline endogène, étant donné qu'ils agissent seulement quand subsiste un restant de tissu insulinique fonctionnant encore. En prenant pour base les points de vue pharmacologiques de D 860 et BZ 55, leur forme d'application optimum pour le traitement est développée. Comme il s'agit d'une thérapeutique de fond à l'aide de doses non négligeables d'un produit pharmaceutique, la préférence est donnée à la molécule D 860 nettement inerte dans le métabolisme. La brièveté de son action facilite tout particulièrement l'orientation du traitement.

L'auteur adopte une position critique à l'égard du traitement à la Beguanide.

Il donne des conseils pratiques pour l'attitude à adopter en premier lieu, même pour un traitement ambulatoire, et la façon de procéder dans le cas d'une perturbation passagère du métabolisme; il examine les insuccès, les échecs initiaux et tardifs, le retour à l'insuline et les effets secondaires de même qu'il accorde toute leur importance aux principales complications.

En dépit de son ampleur, l'auteur a parfaitement conscience du caractère d'ébauche de bien des points de son exposé.

Die Zuckerkrankheit nimmt in Deutschland seit einigen Jahrzehnten ständig zu: Vor dem zweiten Weltkrieg wurde die **Diabetes-Häufigkeit** mit 0,4—0,5% angegeben. Heute beträgt sie mindestens 1,5% der Gesamtbevölkerung, wobei etwa der Hälfte der Betroffenen das Leiden nicht bekannt ist. Von 1945 bis zur Währungsreform war jedoch ein Abfall auf 0,23% festzustellen. Vor allem kam der Anstieg der Diabetes-Häufigkeit nach dem 5. Lebensjahrzehnt in Fortfall (daraus muß gefolgert werden, daß die stark unterkalorische, fast reine KH-Ernährung, das Auftreten der Zuckerkrankheit nach dem 50. Lebensjahr verhindern oder zumindest verzögern kann). — Dagegen finden wir 1958 im Alter anteilsmäßig wesentlich mehr Diabetiker als 20 Jahre zuvor.

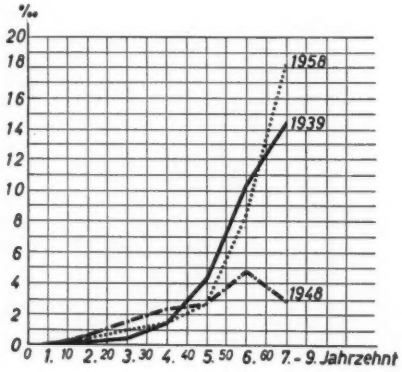


Abb. 1

Das Bild der Pyramide einer geschlossenen Diabetes-Population läßt die absolut größte Häufigkeit der Zuckerkrankheit im 7. Lebensjahrzehnt deutlich erkennen. Das weibliche Geschlecht überwiegt vom 6. Lebensjahrzehnt an eindeutig.

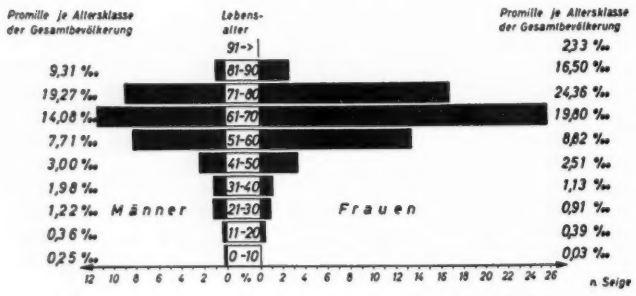


Abb. 2

Reihenuntersuchungen mit **Bestimmungen des sog. „postprandialen Zuckerwertes"** 1—2 Stunden nach dem Frühstück ergaben noch weitaus höhere Werte, bis nahezu 2% der Gesamtbevölkerung. — Zur Feststellung, ob eine Zuckerkrankheit vorliegt, werden bei solchen Reihenuntersuchungen alle Personen, die einen höheren Blutzuckerwert als 160 mg% aufweisen, herausgegriffen und mit Zuckerbelastung untersucht. Hierbei gilt als Norm, daß nach einer Stoßbelastung mit 100 g Glukose die Blutzuckerwerte im Verlaufe von 3 Std. nicht über das im Schema eingezeichnete schraffierte Dreieck ansteigen dürfen.

Blutzuckerwerte, die nach einer Stunde über 160 mg% und nach 2 Stunden über 120 mg% liegen, sind verdächtig auf Zuckerkrankheit. Es muß noch offen bleiben, ob alle bei solchen Untersuchungen gefundenen Abwegigkeiten des Kohlenhydratstoffwechsels als Prädiabetes oder als potentielle Zuckerkrankheit angesehen werden müssen.

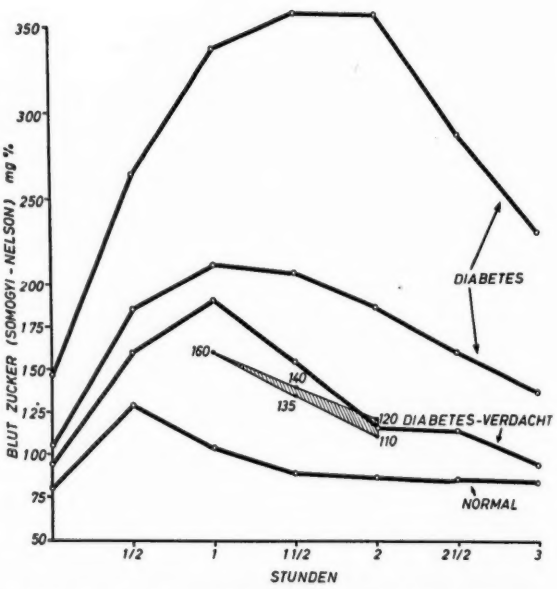


Abb. 3 (nach *Fajans* u. *Conn*) Blutzuckerwerte nach *Somogyi-Nelson*. (Mit dieser Methode werden die oft erheblich variierenden Mengen zusätzlich vorhandener reduzierender Substanzen als Fehlerquelle ausgeschaltet, da mit Cadmiumsulfat enteiweißt wird. Die meistgeübte Methode nach *Hagedorn-Jensen*, bei der Zinkhydroxyd angewandt wird, ergibt Werte, die um 10—20% höher liegen. Bei der von uns geübten Methode nach *Bang*, wo mit Uranylazetat enteiweißt wird, liegen die Werte nur ca. 10% höher.)

Solche Untersuchungen sind besonders in der **Schwangerschaft** indiziert, sobald eine Zuckerausscheidung gefunden wird. Bei älteren Schwangeren sollten regelmäßig Urin- und Blutzuckeruntersuchungen (Nüchternwert und postprandialer Wert) vorgenommen werden. Eine renale Glykosurie bei normalen Blutzuckerwerten ist ein häufiges Vorkommnis in der Schwangerschaft wegen der in dieser Zeit verminderten Nierenschwelle für Glukose. Gesunde Frauen zeigen keine Verschlechterung der Glukosetoleranz während der Gravidität. Der Prädiabetes dagegen weist eine auffallend verminderte Glukosetoleranz auf, die nach der Entbindung wieder normal wird. Häufig wird die Abweichung mit jeder Gravidität stärker bis es zum manifesten Diabetes kommt. (Der Zustand kann mit dem Diabetes verglichen werden, der bei diabetischer Veranlagung nach Anwendung von Steroidhormonen auftritt, und auf den erhöhten Cortisonspiegel während der Schwangerschaft zurückgeführt werden.) Bei Frauen mit Prädiabetes und Diabetes kommt es gehäuft zu Übertragungen, übergroßen Kindern, Totgeburten oder Frühsterblichkeit. Die Kinder weisen vermehrt Mißbildungen, insbes. angeborene Herzfehler auf und gleichen dem *Cushing*. Häufig kommt es zu Schwangerschafts-Toxikosen und Hydramnionbildung. Frauen, die übergroße Kinder zur Welt gebracht haben oder die während der Schwangerschaft eine diabetische Glukosebelastung aufweisen, sollen in der gleichen Weise wie Frauen mit manifestem Diabetes behandelt werden. Kleine Mengen Insulin sind hierfür meist ausreichend.

Auf Grund der **Altersverteilung der Zuckerkrankheit** hat bei Patienten nach dem 40.—50. Lebensjahr bei jeder eingehenden internen Untersuchung eine Kontrolle des Zuckerhaushaltes, zumindest mit Nüchtern- und postprandialem Zuckerwert, zu erfolgen. Dabei ist wichtig, daß der Pat. am Vortage ca. 300 g Kohlenhydrate zu sich genommen hat, damit eine gewisse Kohlenhydratüberladung vorhanden ist. Alle gefundenen Störungen des Zuckerstoffwechsels bedürfen laufender Überwachung.

Die Zuckerkrankheit wird heute allgemein in zwei große Gruppen eingeteilt:

1. in den **kindlichen bzw. jugendlichen Diabetes** (labiler oder „brittle diabetes", meist manifest vor dem 40. Lebensjahr),
2. in den **stabilen, milden Diabetes** (mit Beginn nach dem 40. bis 50. Lebensjahr), der in Deutschland leider oft als Alters-Diabetes bezeichnet wird.

Aus der dreidimensionalen Abbildung von *Wrenshall* ist die Dauer der Zuckerkrankheit, das Lebensalter bei Ausbruch der Erkrankung und die nach dem Tode extrahierbare Insulinmenge aus dem Pankreas zu ersehen (Abb. 4).

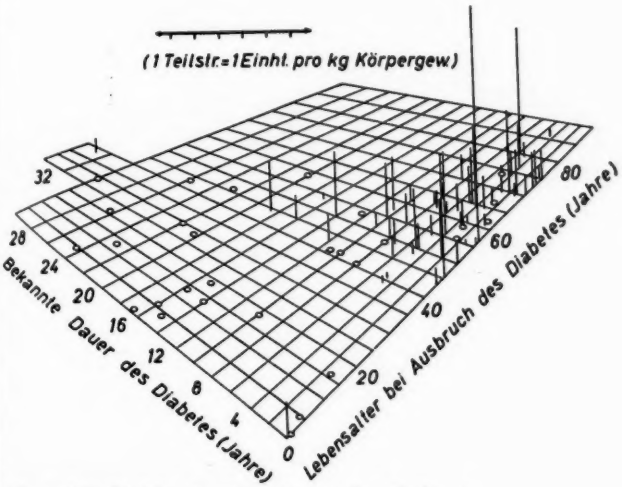


Abb. 4: Extrahierbare Insulinmenge aus dem Pankreas.

Dabei zeigt sich, daß nach dem 40. Lebensjahr oft noch beträchtliche Mengen Insulin vorhanden sind. Bei weiblichen Zuckerkranken waren die extrahierbaren Mengen meist größer.

Der Zuckerkranke vom jugendlichen Typ ist zur Aufrechterhaltung seines Stoffwechselgleichgewichts absolut auf die Zufuhr von Fremdinsulin angewiesen und von einer der Insulinmenge angepaßten Nahrungsaufnahme abhängig. Er hat somit jede Selbstregulation des Stoffwechsels, auch im Hunger, ohne Fremdinsulin verloren. Die Unterlassung einer Insulinspritze kann zu einer schweren Entgleisung der Stoffwechsellage mit Azidose bis zum Coma diabeticum führen.

Bei Beginn der Zuckerkrankheit nach dem 40. Lebensjahr ist eine gewisse Selbstregulation des Kohlenhydratstoffwechsels erhalten. Fast alle Pat. werden an KH-freien Gemüse-, Fett- und Eiweißtagen (verkappten Hungertagen) zuckerfrei. Führt man mehrere solcher Hungertage durch, so sinkt auch das Blutzuckertagesprofil deutlich bis zum Normalbereich ab. Diese Zuckerkranken können somit noch genügend Insulin produzieren, um im Nüchternzustand ihren Kohlenhydratstoffwechsel zu kompensieren. In einem Teil der Fälle dürfte für die diabetische Stoffwechsellage nicht allein die verminderte Insulinproduktion, sondern zusätzlich eine verzögerte Ausschüttung von Insulin verantwortlich sein.

Ausnahmsweise kann die Regulationsstörung auch durch eine **vermehrte Gegenregulation von seiten der Nebennieren** (Ausschüttung von Noradrenalin aus dem NNM bzw. Cortisolen aus der NNR) oder **der Hypophyse** (vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon) bedingt sein. Der Gegenregulationsdiabetes im eigentlichen Sinne liegt nur beim *Cushing*-Diabetes und beim Akromegalie-Diabetes vor. Außer dem sthenischen Habitus wird beim Erwachsenen-Diabetes kein Anhalt für eine gesteigerte Gegenregulation gefunden. Wird bei übergewichtigen Pat. eine erhebliche Gewichtsreduktion durch diätetische Beschränkung durchgeführt, kann der Diabetes wieder in das Latenzstadium zurückgedrängt werden (Abb. 1).

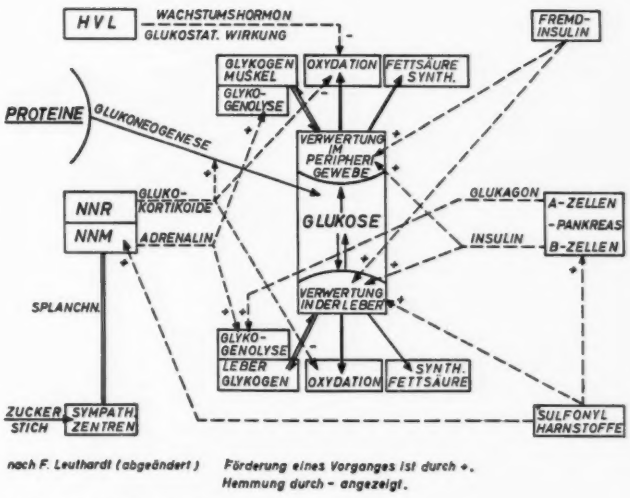


Abb. 5: Regulation des Glukosestoffwechsels.

Wegen der Häufigkeit des Diabetes hat jeder praktisch tätige Arzt mit der Auffindung des Diabetes und der Betreuung von Zuckerkranken zu tun. Der Grad, die Schwere und das Fortschreiten der Zuckerkrankheit sowie die Entwicklung ihrer Komplikationen hängen sehr von ihrer Behandlung ab. Gut kompensierte Pat. haben weniger Komplikationen zu erwarten als andere, die über längere Zeitabschnitte schlecht eingestellt waren. (Oft trifft hier die Schuld den Pat., da er seine Krankheit vernachlässigt, manchmal jedoch auch den Arzt, da er für die Behandlung nicht genügend Sorgfalt aufbringt.) Einige Komplikationen treten meist erst nach 15—20jährigem Bestehen der Erkrankung auf. Die gute Kontrolle der Stoffwechsellage ist daher über die Dauer der Gesamterkrankung die erste Voraussetzung für den dauernden Erfolg. Dieser Beweis wurde schlüssig von *Joslin* erbracht.

Der erste Grundsatz für die Behandlung der Zukkerkrankheit ist **die Diät:**

Für den jugendlichen Diabetiker muß die Kost besonders hochwertig sein. Er wird daher heute allgemein auf hohe KH-Gaben von 200—260—300 g ohne Anrechnung der Gemüsekohlenhydrate eingestellt. An Eiweiß wird beim Kind bis zu 5 g/kg Körpergewicht empfohlen. Beim Erwachsenen soll 1 g Eiweiß/kg Körpergewicht nicht unterschritten werden. Durch die KH- und eiweißreiche Einstellung des jugendlichen Diabetikers ist eine gewisse Fetteinschränkung auf 60—80 g pro Tag möglich ohne wesentliche Verminderung der Gesamt-Kalorienaufnahme. Die Kostform unterscheidet sich somit praktisch kaum von der des Gesunden.

Trotzdem ist der jugendliche Diabetiker gegenüber dem Gesunden wesentlich benachteiligt. Er muß genau nach der Uhr leben, jeden Tag die seiner Insulinmenge angepaßte Kost zur gleichen Zeit zu sich nehmen und praktisch täglich das gleiche Maß an körperlicher Arbeit vollbringen, um seinen Stoffwechsel gleichmäßig gut reguliert zu halten. Seine Lebensweise ist somit einem strengen Rhythmus unterworfen, der nicht ohne nachteilige Folgen geändert werden kann. Dies ist zweifelsohne eine schwere Aufgabe für einen jungen Menschen! Besonders an Tagen, an denen er sich

schlecht fühlt und nichts essen möchte, ist darauf zu achten, daß zumindest dieselbe Menge Insulin und zu deren Abdekkung dieselbe Menge an KH, z. B. in Form von Hafergrütze, Schleimsuppe oder gesüßtem Tee, verabfolgt wird.

Der zweite Grundsatz ist eine **geregelte körperliche Betätigung.** Gleichmäßige Arbeit verbraucht eine gleichmäßige Menge von KH im Stoffwechsel. Sie muß daher täglich durchgeführt werden. Änderungen des Tagesrhythmus stellen ein besonderes Gefahrenmoment dar (besondere sportliche Leistungen, ungewohnte körperliche Arbeit, Ausschlafen am Sonntagvormittag).

Der dritte Grundsatz ist eine laufend **gute Einstellung des Stoffwechsels.** Eine ideale Stoffwechselsituation (fast normales Blutzuckertagesprofil, Harnzuckerfreiheit) muß nach Möglichkeit angestrebt werden. Das gilt auch für ältere Zuckerkranke, deren Einstellung wesentlich leichter ist; ihre Erkrankung birgt ebenso die Gefahren der Komplikationen in sich. Es ist daher grundfalsch, von einem sog. „harmlosen" Altersdiabetes zu sprechen. Auch der leicht Zuckerkranke kann durch grobe Vernachlässigung seiner Stoffwechsellage in das Coma diabeticum kommen. Der Ausspruch meines hochverehrten Lehrers *Umber* hat auch heute noch seine Gültigkeit: „ Ein leicht Zuckerkranker kann im Coma diabeticum sterben und der Jugendliche mit schwerstem Diabetes braucht bei laufender guter Einstellung nie ein Coma diabeticum durchzumachen."

Tabelle 1

Diätetische Einstellung:
KH-Verteilungsschema

	Zeit: 6.30	10.00	12.30	15.00	18.30	
I	||||		||		||||	= 10 WBE (120 g KH)
oder						
II	|||	|	||	|	|||	= 10 WBE
oder						
III	||	||	||	||	||	= 10 WBE
IV	||||	||	||	||	||||	= 14 WBE (168 g KH)
V	||||	||	|||	||	||||	= 15 WBE (180 g KH)
VI	||||	|||	||||	|||	||||	= 18 WBE (216 g KH)

1 WBE (|) = 12 g KH. Eine Semmel (40 g) = 2 WBE (||). 1 WBE entspricht z. B. 60 g Kartoffeln, 150 g Obst. Alle anderen Werte können in einer einfachen Umtauschtabelle nachgeschlagen werden.

10 WBE = 120 g KH sehen wir heute als Minimaleinstellung an. Sehr viele ältere Zuckerkranke, insbesondere geistig Schaffende, können mit 10 WBE gut auskommen. Wichtig ist die möglichst gleichmäßige Verteilung über den Tag, damit keine stoßweisen Überladungen mit Kohlenhydraten erfolgen. — Am zweckmäßigsten ist hierfür das Schema II und III geeignet, da es ein zweites Frühstück, z. B. in Form von Obst, und einen Nachmittagskaffee vorsieht. Wird eine stärkere Fettbeschränkung vorgenommen, reicht die Kohlenhydratmenge von 10 WBE nicht aus. Sie muß mindestens auf 14 WBE = 168 g KH erhöht werden (Schema IV). Beim älteren Menschen wird man nur bei körperlicher Arbeit 180 g KH = 15 WBE erlauben. Für zusätzliche körperliche Arbeit, z. B. Gartenarbeit oder nach einem längeren Spaziergang, kann eine Extrazulage gewährt werden.

Es ist zweckmäßig, mit dem Pat., wie hier aufgezeichnet, durch einfache Striche ein Diätschema zu vereinbaren.

Im allgemeinen werden an reiner Butter zum Brotaufstrich nur ca. 40 g pro Tag empfohlen. Zur Bereitung der Mahlzeiten sollen Speiseöle, die reich an ungesättigten Fettsäuren sind, verwendet werden. Die Gesamtfettzufuhr darf 80 g nicht überschreiten. In dieser Form unterscheidet sich die Kost nicht wesentlich von der eines gleichaltrigen Gesunden, da dem Zuckerkranken immerhin bis zu 2 Brötchen zum Frühstück und Abendessen oder die entsprechende Menge Grau- oder Schwarzbrot zugebilligt werden. Eine kalte Abendmahlzeit ist demnach ohne weiteres möglich.

In Deutschland beschränkt man sich darauf, eine KH-freie Grundkost vorzuschlagen, die aus Eiweiß, Fett und Gemüse besteht. Alle stark KH-haltigen Gemüse, wie z. B. Wurzelgemüse, werden weggelassen oder, falls der Pat. besonderen Wert darauf legt, in der KH-Zuteilung berechnet.

Um eine quantitative Vorstellung zu erhalten, sind die den gestatteten KH entsprechenden Nahrungsmittelmengen zunächst abzuwiegen. Später ist eine Beschränkung auf Hilfsmaße, Meßbecher oder notfalls auf das Augenmaß ausreichend, insbes. wenn Mahlzeiten in einer Gaststätte eingenommen werden. — Eine Beratung durch Diätassistentinnen ist zweckmäßig. Unter dieser Voraussetzung ist eine genaue Aufstellung über die jeweilige Menge an Fett und Eiweiß für die einzelne Mahlzeit möglich, wie das z. B. weitgehend in Amerika üblich ist. Allerdings wird hierdurch die diätetische Behandlung erheblich kompliziert. Unbedingt zu fordern ist dies nur für besonders schwer einstellbare Pat.

Das einfachere, vorher genannte System, läßt dem Kranken mehr Freiheit und belastet ihn psychisch weniger.

Für den jugendlichen insulinbedürftigen Diabetiker kommt diätetisch die Beschränkung auf 18 WBE = 216 g KH nach Schema VI in Betracht, als Minimum (ab 30. Lebensjahr) Schema V. Das Einhalten der Spritz- und Essenszeiten sowie das Einschieben von Zwischenmahlzeiten vormittags und nachmittags ist hier wegen der Hypoglykämiegefahr besonders wichtig.

Die Regelung der Diät muß mit dem Kranken individuell vereinbart werden. Es hat keinen Sinn, eine Diät aufzuzwingen, die nicht eingehalten wird.

Für eine gute Stoffwechselbalance ist eine **ständige Selbstkontrolle des Diabetikers** anzustreben. Hierzu muß er in einfachen Proben zur Zuckeruntersuchung des Harns und in der Berechnung der Gramm-Ausscheidung unterwiesen werden. Diabetiker, die zu einer Azidose neigen, werden zweckmäßigerweise auch in einer Azetonprobe unterrichtet, die sie bei größeren Harnzuckerausscheidungen zusätzlich anstellen sollen. Wird Azeton gefunden, ist umgehend der behandelnde Arzt aufzusuchen!

Bei aglykosurischer Einstellung ist die Zuckerkontrolle heute sehr einfach, da zur Prüfung des Urins der Glukose-Teststreifen (Glukotest®) ausreicht; diese Methode hat jedoch gewisse Fehlerquellen, und es bedarf daher der ärztlichen Überwachung. (Im allgemeinen zeigt der Glukoteststreifen zu empfindlich an.)

Gelingt es nicht, einen Zuckerkranken laufend harnzuckerfrei einzustellen, nützt die Untersuchung mit Glukotest wenig. In solchen Fällen ist die Anleitung zur Zuckerbestimmung mittels Glycurator® oder Clinitest® zweckmäßiger (oder die einfache Probe nach *Nylander*, die man abgestuft unverdünnt und 1:10 verdünnt vornehmen lassen kann). Der Pat. kann hierdurch annähernd den prozentualen Gehalt der Zuckerausscheidung feststellen (Umrechnung auf den 24-Stunden-Urin oder die Teilportionen des Tag- und Nachturins). — Eine selbständige diätetische Regulierung, evtl. bei entsprechender Schulung und Intelligenz eine Anpassung

der Insulin-Dosis an die Stoffwechselsituation, ist hierdurch möglich. Ein Teil meiner jugendlichen Patienten, insbes. die schwer einstellbaren Zuckerkranken, führen sogar eine laufende Kontrolle der Ausscheidung mit einem Polarimeter durch.

Gegen die Empfehlung der Selbstkontrolle des Kranken werden von mancher Seite noch Einwände erhoben. Das Ziel der ärztlichen Behandlung muß aber dahingehen, den Zukkerkranken weitgehend von Arzt und Apotheke unabhängig zu machen. Nur dann kann er sich wie ein bedingt Gesunder fühlen. Die Notwendigkeit ärztlicher Überwachung (mit Blutzuckerkontrollen) wird hierdurch nicht beeinträchtigt.

Ist der Diätplan aufgestellt, wird an diesem zunächst nichts mehr geändert, sondern die Therapie (Insulin, perorale Antidiabetika) der Diät angepaßt, bis eine harnzuckerfreie Einstellung erreicht ist. Auf diese Weise hat man es nur noch mit einer veränderlichen Größe zu tun.

(1. Fortsetzung folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Stötter, Städt. Krankenanstalten, Med. u. Nervenklinik, Augsburg.

DK 616.379 - 008.64 - 085

Aus der Unfallchirurgischen Abteilung des Hanusch-Krankenhauses in Wien (Vorstand: Primarius Dr. med. *Kurt Prinstl*)

Zur Indikation der Infusionsbehandlung in der Unfallchirurgie

von E. HEFTNER

(Schluß)

Schock

Hier seien die schon erwähnten hormonalen Stressfaktoren außer acht gelassen, obwohl sie natürlich wesentlich Dauer und Tiefe des Schockzustandes beeinflussen. Vom hämodynamischen Gesichtspunkt aus hebt *Heusser* drei Punkte der Schockgenese hervor:

1. Verminderung der zirkulierenden Blutmenge,
2. Kapillarstase und vermehrte Kapillarpermeabilität,
3. Verminderung des Blutdruckes aus den beiden ersten Gründen.

Daß eine Behinderung der Atmung durch Verminderung der Sauerstoffsättigung und pH-Verschiebung zur Azidose die Aggression an der Zelle verstärken und verlängern kann, ist erklärlich, wenn man sich des enzymgebundenen Zell-Stoffwechsels erinnert (Abb. 2).

Die sichtbare und schätzbare Blutung nach außen verlangt Blutersatz, im Notfall die Infusion von Plasma oder hochmolekularen Ersatzlösungen, die im intravasalen Raum verbleiben. Schwieriger ist es, die Verminderung der zirkulierenden Flüssigkeit bei geschlossenen Frakturen, bei Explosionsverletzungen, Verschüttungen und schweren Verkehrsunfällen zu beurteilen. Geschlossene Frakturen können durch Hämatomentwicklung und perivaskuläre Flüssigkeitsansammlung dem Kreislauf beträchtliche Mengen entziehen: Bei einer Unterschenkelfraktur 500—800 ml, bei einer Oberschenkelfraktur 1000—2500 ml (*Ahnefeld*). Blutdruck und Pulsfrequenz sind Indikatoren des auf Herz, Lunge und Gehirn zentralisierten Kreislaufs. Mangelnde Wärmeabgabe in den peripher verengten Hautgefäßen führt rasch zu hohen rektalen Temperaturen. Aber das Harnvolumen pro Stunde gilt als das sicherste Zeichen des effektiven Blutvolumens (*Baur*) und kann direkt in den Dienst der Erfolgssteuerung der Therapie gestellt werden. Auch hier schaffen Auffüllung des Kreislaufs, Sicherung freier Atemwege, Kontrolle und Förderung der Ausscheidung physiologische Bedingungen, die der Nachbehandlung die Möglichkeiten einer Normalisierung des Zell-Stoffwechsels erschließen.

Die Behandlung eines Volummangel-Kreislaufversagens mit peripher verengenden Gefäßmitteln halten wir für unlogisch; wenn es sich dabei um adrenerge Substanzen handelt,

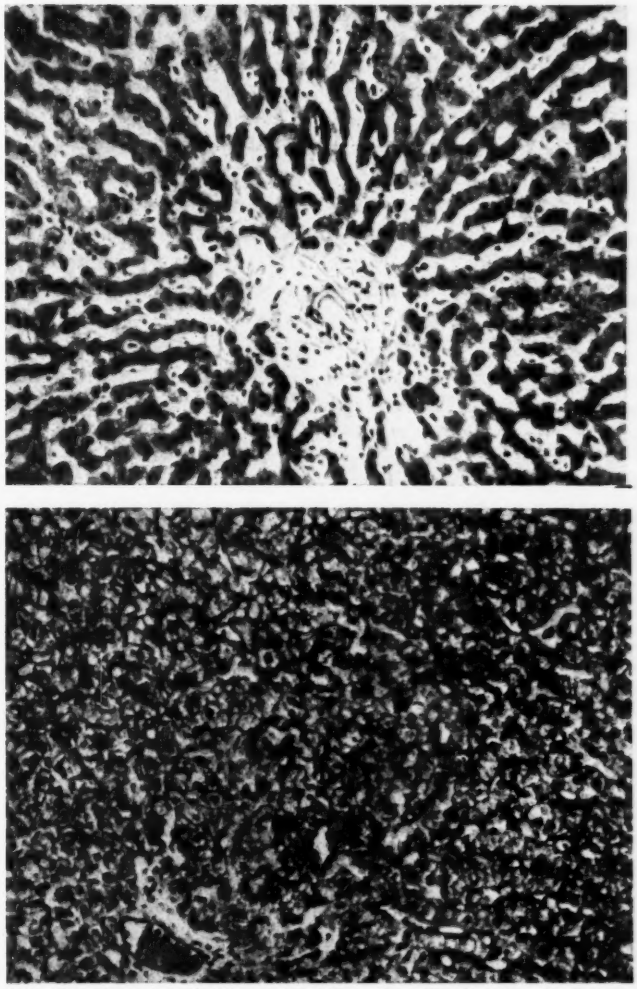


Abb. 4*): Oben: Ausschnitt aus der Leber eines Hundes, dem in Evipannarkose 400 ml Blut entnommen wurden. Entnahme vital. — Unten: Ausschnitt aus der Leber eines Hundes unter gleichen Versuchsbedingungen. Der Blutverlust von 400 ml wurde jedoch durch 450 ml einer Infusionslösung ersetzt.

Wir danken Herrn Dr. *Stieve* für die Erlaubnis, seine Bilder wiederzugeben.

*) Vgl. den 1. Teil der Arbeit in Nr. 13, S. 637.

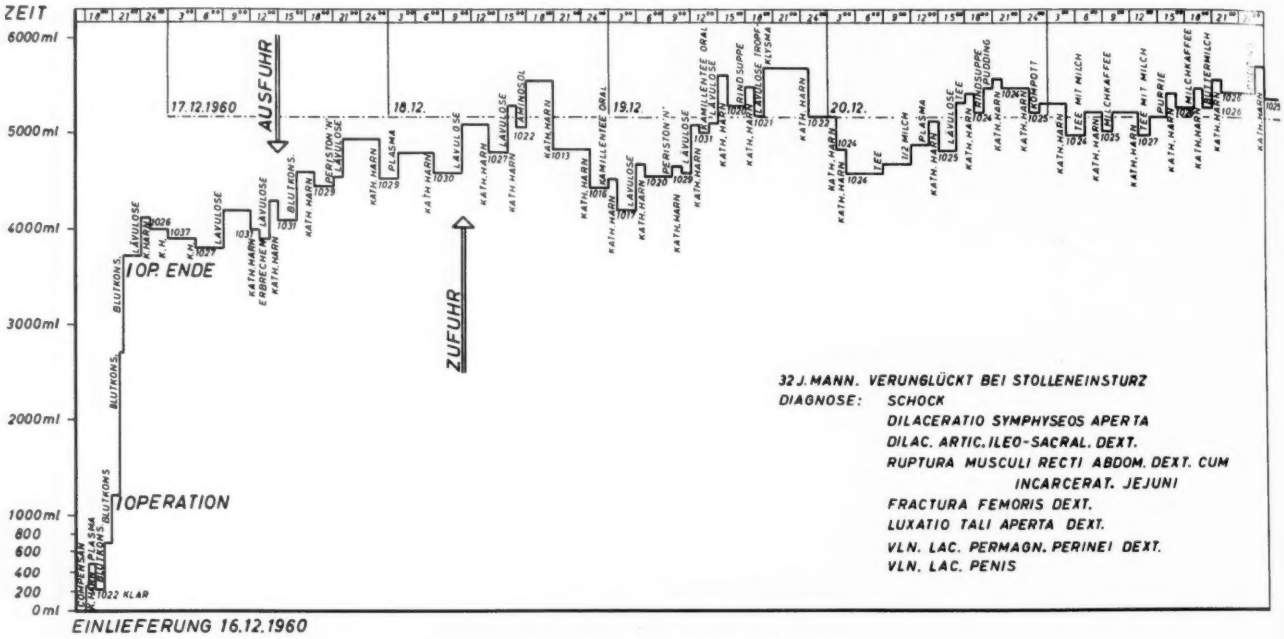


Abb. 5: Die Dynamik der Flüssigkeitsbilanz in der laufenden Aufzeichnung von Zufuhr und Ausfuhr.

für gefährlich. — Die vielgepriesene **Cortisonbehandlung** lassen wir als letzte Reserve, wenn alle hämodynamischen und atemphysiologischen Maßnahmen erfolglos bleiben. Aber auch dann muß man sich dessen bewußt sein, daß man durch Cortisonderivate nur Zeit gewinnt, um die Ursache der Störung finden und beheben zu können. Kritiklose primäre „Schockbehandlung" mit Cortison verschleiert die wahren Kreislaufverhältnisse, vermehrt die Insulinresistenz an der Zellmembran und behindert damit den ohnehin gefährdeten Stoffwechsel (Abb. 2).

Auf die schockvertiefende Wirkung der rasenden Fahrt unserer Rettungsfahrzeuge auf den mühsam aufrechterhaltenen Kreislauf eines Schwerverletzten haben wir in anderem Zusammenhang hingewiesen. — Wir haben uns die Führung eines Beobachtungsbogens nach *Wiemers* vom Augenblick der Einlieferung schockierter Verletzter zur Gewohnheit gemacht. So ist man gezwungen, Änderungen der Pulsfrequenz, des Blutdruckes und der rektalen Temperatur zu beachten, man vergißt nicht, die Blase des Verletzten zu entleeren, den Harn zu beurteilen, und man kann noch nach Tagen die Aufzeichnungen über den Zustand des Verletzten einwandfrei in die Krankengeschichte übertragen.

Freihaltung der Atemwege, Auffüllung des Kreislaufs und Förderung der Ausscheidung sind auch hier die Grundsätze, die zu erfüllen die Grundlage jeder weiteren Therapie bilden. Bei einer 54j. Verletzten mit einem Schädeldachbruch, einer Luxation des linken Kniegelenkes, einer suprakondylären Fraktur des rechten Oberschenkels und einer Kontusion von Becken und Thorax konnte ohne äußeren Blutverlust erst nach Infusion von 1500 ml Blutersatzlösung und Plasmakonserven der Kreislauf so weit gefüllt werden, daß ein systolischer Blutdruckwert von 80 mm Hg gehalten werden konnte. Die genaue Flüssigkeitsbilanz bot eine Kontrolle über Stundenvolumen und spezifisches Gewicht des Harns, nach der Tag und Nacht zunächst die intravenöse, dann die orale Flüssigkeitszufuhr zur Aufrechterhaltung idealer Kreislauf- und damit Ausscheidungsbedingungen dosiert werden konnte. Zur Beurteilung des spezifischen Gewichts möchte ich erwähnen, daß *Dittrich, Puffer* und *Seifert* betont haben, daß der Harn dabei auf Zimmertemperatur abgekühlt sein muß, daß aber immer das gleiche Urometer verwendet werden soll, da auch staatlich geeichte Urometer infolge der Kleinheit der Geräte Mißweisungen von 4 bis 5 Teilstrichen (!) zeigen.

Ein wesentlicher Teil der Schockbehandlung scheint uns die Schmerzbekämpfung zu sein. Wir geben reichlich Novalgin in die Infusionen, sorgen in Narkose oder in Lokalanästhesie für exakte Ruhigstellung von Frakturen im Gipsverband, vermeiden aber, wo möglich, alle Medikamente, die atemhemmende Wirkung zu Wegbahnern einer respiratorischen Insuffizienz machen könnte. Bei bewußtlosen Schädelverletzten und bei Rippenserienfrakturen jenseits des fünfzigsten Lebensjahres wird immer eine Tracheotomie ernsthaft zu diskutieren sein. Die Frage nach sofortiger optimaler Anwendung von Antibiotika wagen wir nicht allgemein zu beantworten, da wir außer der Infektionsgefährdung durch den Schock auch die Schwächung der Abwehrkräfte und die Störung der Saprophytenflora durch massive Antibiotikatherapie fürchten. Blutbildkontrollen und Beobachtung der Gesamtsituation erleichtern im Einzelfall diese oft schwerwiegende Entscheidung.

Schockniere

Die Niere ist aus dem zentralisierten Kreislauf ausgenommen. Ihre regelrechte Durchblutung ist erst wieder gesichert, wenn die hämodynamischen Voraussetzungen hierzu erfüllt sind. *Rotter* hat in einer Reihe von Tierversuchen zur Erzeugung einer Nierenischämie den Nierenstiel auf einer Seite für jeweils 10, 20, 40, 60, 90, 120 und 150 Minuten abgeklemmt. Die Tiere wurden nach 24 Stunden, 4 Tagen, 1, 2 oder 4 Wochen getötet. Die Zeit der Ischämie, in der das Gewebe irreversibel geschädigt ist, liegt zwischen 60 und 120 Minuten. Die Tubuli, unter ihnen die Hauptstücke, zeigten sich am empfindlichsten. Dagegen sind die Glomeruli relativ unempfindlich.

Lapp konnte elektronenmikroskopisch schon nach 10 Minuten Ischämie eine Zellschwellung nachweisen. Am stärksten sind die Mitochondrien betroffen, wahrscheinlich auch das Grundplasma und weniger stark die Kerne. Die Mitochondrien sind nach einer Stunde schon abgeschwollen, während die Schwellung des Zytoplasmas noch zunimmt und die Schwellung der Hauptstückepithelien bis zur 24. Stunde von *Zimmermann* und *Watz* mittels Okular-

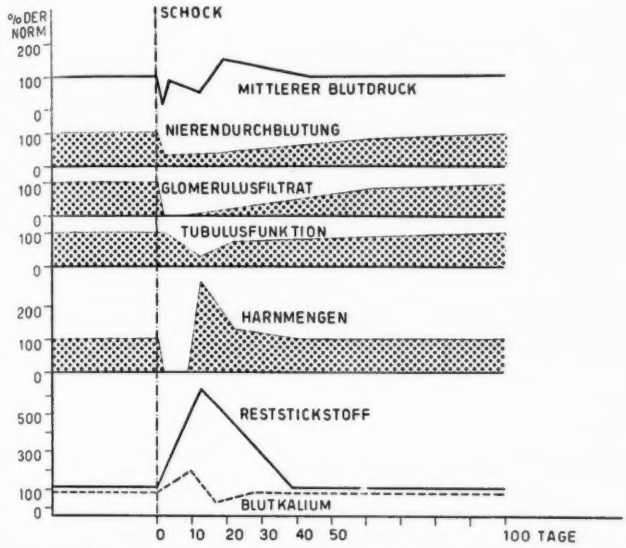


Abb. 6: Wir danken Herrn Prof. Dr. *Reubi* für die Erlaubnis, seine Kurve wiederzugeben.

mikrometers objektiviert werden konnte. Bereits nach 60 Minuten Ischämie entwickelt sich eine herdförmige oder diffuse irreversible Atrophie der Tubuli. Infolge des Volummangelkollapses und der folgenden arteriolären Vasokonstriktion sinkt der intrakapilläre Druck in den Glomeruli unter den kolloid-osmotischen Druck des Plasmas. Dadurch wird eine Ultrafiltration unmöglich, obwohl die Glomerulusschlingen noch durchblutet werden *(Reubi)*. Wenn in dieser Situation zur Schockbekämpfung vasokonstriktorische Medikamente gegeben werden, kommt es zu einer zusätzlichen Schädigung durch weitere Drosselung der Nierendurchblutung.

Brun u. Mitarb. fanden in zwei Fällen von Schockniere mittels Gasdiffusionsmethode die Nierendurchblutung auf ein Zehntel bis ein Fünftel herabgesetzt. *Wollheim* nimmt einen mittleren Druck von 60 mm Hg als notwendigen Filtrationsdruck im Glomerulus an und glaubt, daß eine Glomerulusschädigung erst bei tieferer arterieller Drucksenkung erwartet werden kann. Dagegen ist das Tubulusepithel jeder Einschränkung der Sauerstoffzufuhr gegenüber besonders empfindlich, um so mehr, wenn sie akut auftritt. Ausdruck der Tubulusschädigung ist nach der anfänglichen volummangelbedingten Oligurie die Polyurie, weil das Glomerulusfiltrat nahezu unverändert ohne Rückresorption ausgeschieden wird. Während der polyurischen Phase und in der Rekonvaleszenz nimmt die Nierendurchblutung wieder langsam zu.

Seit wir neben der Freihaltung der Atemwege bei allen schweren Verletzungen, auch beim Schädel-Hirn-Trauma, unsere Sorge auf die Kreislauffüllung des Verletzten richten, sehen wir nur noch selten das ausgeprägte Bild der Schockniere. Aber während die Infusionsbehandlung sofort nach dem Trauma lebensrettend wirken kann, führt sie im Stadium der Oligurie oder Anurie, wenn sie mehr als 500 ml in 24 Stunden zuführt, zur Überwässerung mit Lungenödem und Herzinsuffizienz *(Nieht)*. Harnmengen unter 300 ml pro die führen zur Hyperkaliämie (Abb. 1). Wir ziehen nicht erst nach 24 Stunden die Bilanz zwischen Flüssigkeitsein- und -ausfuhr, sondern richten uns mit der Zufuhr nach spezifischem Gewicht und Stundenvolumen des Harns. So kann während der laufenden Tages- und Nachtstunden bei beginnender Oligurie Überwässerung rechtzeitig vermieden und bei Polyurie Austrocknung und übermäßiger Elektrolytverlust hintangehalten werden. *Schwab* nennt erhöhte Plasmakreatininwerte als empfindliches Zeichen einer Glomerulusschädigung. Wir sehen nach Frakturen der unteren Extremitäten, auch in Fällen ohne ausgesprochenen primären Blutdruckabfall, eine vorübergehende Minderung des Harnvolumens bei erhöhtem spezifischem Gewicht. *Ullrich* und *Wirz* haben zeigen können, daß eine Verminderung des Flüssigkeitsangebotes in den Tubuli nach dem Prinzip des Gegenstromsystems zu höherer Konzentration führt. Daraus glauben wir den Schluß ziehen zu dürfen, daß man bei multiplen Frakturen oder bei Frakturen mit schweren Begleitverletzungen auch ohne äußeren Blutverlust an die hämodynamische Gefährdung der Nierenfunktion denken sollte.

Korrektur von Zell-Stoffwechselstörungen

Bei Verletzungen mit ausgedehnter Gewebszertrümmerung führt die Proteolyse neben einem oft beträchtlichen Kaliumverlust zum Freiwerden toxischer Produkte wie Nekrosin und Pyrexin. Diese sterile Entzündung *(Hartenbach, Heilmeyer)* geht meist mit sogenannten Resorptionstemperaturen einher, die unter Umständen eine erhebliche Kreislaufbelastung darstellen. Wir glauben unter der Infusion von täglich 500 ml 5%iger Lävulose mit dem Vitamin B-Komplex und eventuellem Elektrolytersatz bei getrennter Vitamin C-Applikation eine günstige Beeinflussung sowohl der Höhe als auch der Dauer dieser Temperaturen zu erreichen und führen das auf eine Normalisierung des blockierten Zell-Stoffwechsels zurück (Abb. 2).

In der Behandlung septischer Prozesse, die eine intensive Antibiotikatherapie erfordern, haben wir ähnlich günstige Wirkungen von der oben erwähnten Infusionsbehandlung gesehen. Auch hier gibt die Flüssigkeitsbilanz laufende Hinweise auf notwendige Ergänzung der, meist durch Inappetenz eingeschränkten, oralen Zufuhr an Flüssigkeit, Elektrolyten, Vitaminen und nötigenfalls Aminosäuren.

Posttraumatische Stoffwechselentgleisungen von Diabetikern werden wohl meistens vom Internisten betreut. Hier ist zu hoffen, daß sich „die auf Zellwiederherstellung beruhende Therapie", wie sie von *Michon, Larcan* und *Vert* angegeben wurde, immer mehr durchsetzen möge.

Wenn man sich die von *Coirault* genannten auslösenden Ursachen für das **Delirium tremens** vergegenwärtigt, versteht man, warum gerade in der Unfallchirurgie die Behandlung dieser Stoffwechselstörung einige Bedeutung gewinnt.

Auslösende Ursachen für das Delirium tremens (nach *Coirault*):

Operationen und Traumen,
Schädelverletzungen (auch geringfügige),
Nebennierenrindeninsuffizienz,
zerebrale Anoxie durch respiratorische Insuffizienz,
psychische Traumen.

Geller und *Stockhausen* haben 1957 eine ausführliche Zusammenstellung verschiedener Behandlungsmethoden des Delirs gebracht. Darin werden einige Autoren genannt, die von der Insulinbehandlung gute Erfolge gesehen haben. *Kalk* und *Wildhirt* sprechen von einer „funktionellen Blockade des Leberparenchyms", während *Bruel* und *Lecoq* die metabolische Azidose und das Absinken des Blutharnstoffs für die psychischen Störungen verantwortlich machen. *Scheid* und *Huhn* wiesen 1958 auf die durch Alkoholgastritis behinderte Resorption von Kohlehydraten, Eiweiß, Fetten und Vitaminen hin, erwähnen Störungen im Mineralhaushalt und Nebennierensystem, glauben aber, daß erst die restlose Erforschung der Pathogenese des Alkoholdelirs entscheidende therapeutische Möglichkeiten bringen wird.

Nachdem alle genannten, vermuteten oder nachgewiesenen Befunde und Behandlungserfolge beim Alkoholdelir eine allgemeine Zell-Stoffwechselstörung nahelegen, versuchten wir entsprechend den Vorstellungen, die aus Abb. 2 hervorgehen, den Zell-Stoffwechsel durch Angebot von insulinunabhängiger Lävulose, Vitamin B-Komplex, Aminosäuren und Elektrolyten zu normalisieren. — Zur Dämpfung des Nerven-

systems geben wir nach *H. Hoff* Paraldehyd, wenn nötig mit der Magensonde, und sondieren bei Erbrechen wiederholt, bis der Schlaf erreicht wird. Als peripheres Kreislaufmittel bevorzugen wir Effortil und vermeiden wegen ihrer Weckwirkung zentral erregende Medikamente wie Coffein, Strychnin oder Cardiazol.

Trotzdem konnten wir in einem verzweifelten Fall von Delirium tremens nach Sicherung der Atemwege und Auffüllung des Kreislaufs erst durch intravenöse Anwendung von Cortison eine deutliche klinische Besserung erzielen. Dabei kam es bei dem schweißbedeckten, übererregten Verletzten, dem oral kein Tropfen Flüssigkeit beizubringen war, zu rascher Beruhigung. Nach einiger Zeit hörte das Schwitzen auf, und der Patient trank spontan das angebotene Paraldehyd.

Damals war uns die Arbeit *Coiraults* noch nicht bekannt, in der er nach dreijähriger Beobachtung von mehr als 150 Patienten folgende Auffassung vertritt:

Das **Delir** verläuft in **zwei Phasen,** deren jede genauer Differenzierung und unterschiedlicher Behandlung bedarf.

1. Überpolarisation der Zellen mit exzessiver Übererregbarkeit. Schweißausbruch, Dipsophobie.
   Hypokaliämie (bis 3 mval) durch Anstieg der intrazellulären Kaliumkonzentration.
   Hyponatriämie (bis 126 mval) durch Schweißverlust.

Jede Kaliumzufuhr in diesem Stadium führt zur Verschlechterung des klinischen Bildes. 100 mg Cortison in 24 h bewirken eine Senkung der intrazellulären Kaliumkonzentration (Abb. 2) zugunsten des Serumkaliums und damit eine Verringerung der neuromuskulären Erregbarkeit.

2. Depolarisation der Zellen mit herabgesetzter Erregbarkeit. Kein Schweiß. Intensiver Durst. Hypokaliämie durch massive Kaliurie (Abb. 1).
   Im Übergangsstadium zwischen 1. und 2. Phase können kurzfristig hyperkaliämische Werte auf dem Weg von der Zelle zur Niere gemessen werden.
   Hyponatriämie durch Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration im Zuge der Depolarisation (Abb. 2).

Neben der Dämpfung des Nervensystems stellt *Coirault* die Korrektur der Stoffwechselstörungen in der 2. Phase in den Vordergrund:

Kreislauffüllung mit Serum.
Einleitung der Repolarisation mittels parenteraler Kaliumzufuhr (4—8 g KCl).
Ersatz der Kalzium- und Magnesiumverluste durch Kalziumlaktat i.v. und Magnesiumglutamat durch die Magensonde.
Massive Lävulosegaben (bis 1000 g pro Patienten) bei Überwachung von Glykämie und Glykosurie.
Vitaminersatz: B_1, B_{12}, und vor allem B_6 (600 mg/die).
Leberhydrolysate.

Antibiotische Abschirmung wird in den meisten Fällen nötig sein. Ebenso zentrale Kreislaufstützung mit Lävostrophan.

Seit uns die Arbeit *Coiraults* bekannt ist, können wir uns den Verlauf jenes oben beschriebenen Falls erklären. Wir vermeiden aber auch seither Kaliumgaben bei prädeliranten Patienten, was vorher bei einer Reihe von Fällen zu uns damals unerklärlichen, regelmäßig auftretenden Reizleitungsstörungen geführt hatte.

Besonderes Augenmerk richten wir auf prädelirante Verletzte. Die Diagnose des Alkoholismus ist nach *Merkel* aus der Eigenanamnese „Ich vertrage nichts mehr" oder „Ich trinke nie" in Verbindung mit Foetor alcoholicus zu stellen. Die klinischen Stigmata des chronischen Alkoholismus, zunehmende Unruhe und grobschlägiger Tremor, weisen in Richtung der Hyperpolarisation. Im Prädelir vermeiden wir Paraldehyd, weil es gegebenenfalls zum Delir führen kann, und geben zur nervösen Dämpfung einleitend bis zu dreimal 0,6 Meprobamat täglich. Entsprechend der Flüssigkeitsbilanz wird die Zufuhr von 5%iger Lävulose dosiert, wobei wir neben Vitamin C 1000 γ B_{12}, zweimal 100 mg B_1 und zweimal 2 Amp. Polybion geben.

Atemgymnastik mittels Spielzeugwindrad sorgt, wenn sie durchführbar ist, durch ausreichende Exspiration für die Verminderung der respiratorischen Insuffizienz. Eine Entwässerung mittels moderner Diuretika halten wir wegen der Azidosegefahr und wegen Kreislaufgefährdung für kontraindiziert. Ebenso alle Medikamente, von denen eine leberschädigende Wirkung bekannt ist.

Bei allen so behandelten Delirgefährdeten kam es im Verlaufe einer Woche zu deutlicher Beruhigung, so daß die Meprobamatdosen schrittweise vermindert werden konnten. Als Zeichen normalisierter Stoffwechselverhältnisse konnte zunehmende Nahrungsaufnahme beobachtet werden, in drei Fällen außerdem eine unerwünschte, aber von den Patienten freudig registrierte Erhöhung der Alkoholtoleranz im Vergleich zur Zeit vor der Hospitalisierung.

Angeregt durch die erwähnten Arbeiten französischer Autoren, habe ich versucht, Indikationen zur Infusionsbehandlung auf den gemeinsamen Nenner des Zell-Stoffwechsels zu bringen. Dabei haben mich die Ergebnisse der Elektronenmikroskopie bestärkt, die zeigen, daß die stoffwechselaktiven Anteile — Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum — in den Zellen verschiedener Organe ähnliche Ultrastrukturen gemeinsam haben. Die Haupterfolge sinngemäßer Infusionsbehandlung werden im Routinebetrieb unfallchirurgischer Abteilungen immer in der Verhütung grober Stoffwechselentgleisungen liegen. Dem dienen einfache Registrierungen der Flüssigkeitsbilanz und die Kontrolle über Atmung und Kreislauf.

Schrifttum beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Ernst Heftner, Unfallchirurgische Abteilung des Hanusch-Krankenhauses, Wien 14, Heinrich-Collin-Straße 30.

DK 617 - 008.811.4 - 085.417.2

Aus der Strahlenklinik Prof. Dr. Dr. h. c. *R. Janker*, Bonn, und der Unfallabteilung des St.-Petrus-Krankenhauses, Bonn (Leiter: Privatdozent Dr. med. *Gollasch*)

Spätuntersuchungsergebnisse muskelplastischer Stumpfkorrekturen

von K. H. VAN DE WEYER und R. DEDERICH

Zusammenfassung: An Hand arteriographischer Untersuchungen vor und nach Operation wurde nachgewiesen, daß durch die muskelplastische Stumpfkorrektur die arterielle Durchblutung eindeutig gebessert wird. Die Durchführung der Kontrollarteriographien $^1/_4$—$1^1/_2$ Jahre nach erfolgter Operation zeigt, daß es sich dabei nicht um eine Heilungs- oder Entzündungshyperämie, sondern um eine echte Durchblutungssteigerung handelt. Verbunden damit ist ein Rückgang der durch die Ischämie bedingten subjektiven Beschwerden. Ferner normalisiert sich der Kalksalzgehalt des Knochens. Durch gesonderte chirurgische Versorgung der Nerven schwinden Neurinom- und Phantomschmerz. Die Verbindung antagonistischer Muskelgruppen zu synergistischen Muskelzügen erwirkt einen gesunden und muskelkräftigen Amputationsstumpf.

Summary: The Results of Later Investigations of Stump Corrections by a Plastic Muscle Procedure. The arterial circulation was definitely improved by stump corrections with a plastic muscle procedure, as was seen by means of arteriographic investigations before and after operation. Control investigations $^1/_4$—$1^1/_2$ years after operation, showed that this was a genuine increase in the circulation and not just a hyperaemia due to healing or inflammation. In association with this there is also a decrease in the symptoms due to ischaemia. Furthermore, the calcium salt content of the bone is normalized. Neurinoma and phantom pain disappear because of the special surgical treatment of the nerves. The connection of antagonistic muscle groups with synergistic muscle bundles produces a healthy amputation stump with strong muscles.

Résumé: Résultats d'examens de rappel de corrections myoplastiques des moignons. A la lumière de recherches artériographiques effectuées avant et après l'opération, les auteurs ont démontré la nette amélioration de l'irrigation sanguine artérielle grâce à une correction myoplastique des moignons. L'exécution des artériographies de contrôle entre 3 et 18 mois après l'opération montre qu'il ne s'agit pas en pareil cas d'une hyperhémie curative ou inflammatoire, mais d'une authentique augmentation de l'irrigation sanguine. Concurremment se produit une régression des troubles subjectifs provoqués par l'ischémie. En outre, la teneur en sel calcaire de l'os se normalise. Un traitement chirurgical spécial des nerfs fait disparaître la douleur neurinome et la douleur fantôme. L'association de groupes musculaires antagonistes en faisceaux musculaires synergiques aboutit à la création d'un moignon d'amputation sain et bien musclé.

Die **muskelplastische Stumpfkorrektur** stellt eine Operationsmethode dar, die zu physiologischen Verhältnissen und gesunden und muskelkräftigen Amputationsstümpfen führt.

Die Erfahrungen *Mondrys* an rund 300 und die eigenen an weiteren 185 Fällen zeigen, daß durch diese Art der chirurgischen Stumpfrevision die wesentlichste Ursache der meisten Beschwerden, die schlechte Durchblutung des peripheren Stumpfendes, beseitigt werden kann. Dem Wesen nach besteht die Operation in einer Entnarbung des Stumpfes, einer Entflechtung der Stumpfmuskulatur und der Verbindung antagonistischer Muskelgruppen zu synergistischen Muskelzügen. Am Oberschenkel werden Adduktoren und Abduktoren unmittelbar über dem Knochenstumpf verbunden, hierüber die Gruppe der Strecker und Beuger miteinander vernäht. Am Unterschenkelstumpf wird in Weiterentwicklung der Technik *Ertls* ein allseits geschlossener Periost-Kortikalis-Lamellenschlauch zwischen den Enden von Schien- und Wadenbein hergestellt, der zu einer plastischen Osteogenese und schließlich zu einer stabilen Knochenbrücke zwischen den Knochenstumpfenden führt. Hinter dieser Brücke finden die Gefäß- und Nervenenden Schutz vor mechanischer Irritation. Über dieser „Knochenbrücke" wird die Beuge- und Streckmuskulatur miteinander verbunden. Auf weitere Einzelheiten der Operationstechnik soll hier nicht eingegangen werden. Es sei auf vorhergegangene Mitteilungen des einen von uns *(D.)* verwiesen.

Unter chirurgischem Blickpunkt zeigt die **Geschichte der Amputationen** zwei bedeutende Wendepunkte, den ersten zur Zeit Napoleons, als *J. D. Larrey* die primäre Amputation mit dem Glüheisen systematisch zur Behandlung der offenen Schußbrüche der Extremitäten anwandte und damit erstmals größere Überlebenszahlen dieser bis dahin regelmäßig tödlich endenden Verletzungen erzielte. Die einschneidendste Verbesserung zeigte sich mit Einführung der Narkose um 1850, der Entwicklung der Anti- und Asepsis und der Lappenschnittechnik an. Bis heute ist es im wesentlichen bei dieser „einfachen Amputationsform" geblieben. Selbst moderne Lehrbücher fordern einfachste, schnelle Technik. Muskelnähte werden für schädlich und zwecklos gehalten, es soll nur die Haut genäht werden. Viele der Amputierten leiden unter Schmerzen, die entweder im Stumpf oder im verlorenen Glied als Phantomschmerz empfunden werden. Die neurochirurgischen Eingriffe am spinalen oder autonomen Nervensystem haben versagt. Selbst Eingriffe am Thalamus und den sensiblen Rindenzentren werden mit wenig überzeugendem Erfolg vorgenommen.

Bei den einfachen Amputationsverfahren, bei denen nur die Haut vernäht wird, bleibt der Muskel retrahiert im Stumpfspitzengebiet liegen. Bei dieser funktionell nicht erfaßten Muskulatur besteht zumindest im Bereich des Spitzengebietes keine Möglichkeit des venösen Refluxes, es entwickelt sich eine Stase mit allen Steigerungsmöglichkeiten, wie sie vom varikösen Symptomkomplex her bekannt sind (Hämosiderinablagerung mit Braun- und Blauverfärbung der Haut, Kälte, Para- und Hyperkeratosen, sowie schließlich Ulzerationen). Die Durchblutungsstörungen sind also ausschließlich Folge der funktionell nicht erfaßten Stumpfmuskulatur. Die Konstanz der Lokalisation der Veränderungen am Oberschen-

kel auf der Innenseite im Adduktorengebiet beweist die Richtigkeit der Ätiologie, da die Adduktoren bei der Durchtrennung besonders weit in ihre Logen zurückschlüpfen können. Bei den Stumpfkorrekturen lassen sich die Adduktoren oft 10—15 cm vorziehen. Die Enden der retrahierten Muskulatur sind flachsfarben und infolge der Inaktivität atrophisch. Die meisten Stumpfschmerzen sitzen in diesem Gebiet. Wir sprechen vom ischämischen Syndrom der Amputationsspitze.

Die **muskelplastische Stumpfrevision** reiht die bei der einfachen Operation funktionell nicht mehr tätige Muskulatur wieder in funktionelle Vorgänge ein. Es kommt zur Regeneration des muskulären Gewebes. Die nun wieder aktive Muskelpumpe erzielt eine echte arterielle Mehrdurchblutung infolge aktiver Arbeit und verhindert dadurch die venöse Stase im Weichteilspitzengebiet. Arteriographische Spätuntersuchungen nach Operation zeigen, daß sich im Zusammenhang mit der Kräftigung der Muskulatur (bestätigt durch Umfangmessungen) auch die arterielle Versorgung verbessert. (Funktionelle Anpassung mittlerer und kleinerer Gefäße.) In einer gemeinsamen früheren Veröffentlichung (Ärztl. Wschr. 14 [1959], S. 208) haben wir bei 21 Patienten durch arteriographische Untersuchungen vor und nach Operation nachgewiesen, daß eine deutliche Vermehrung der arteriellen Durchströmung durch muskelplastische Korrekturen erzielt werden kann. Um zu beweisen, daß es sich hierbei nicht um eine Heilungs- oder Entzündungshyperämie infolge des Operationseffektes handelt, haben wir bei 18 unserer 53 bisher arteriographisch untersuchten Patienten die Kontrolluntersuchungen erst $^1/_4$—$1^1/_2$ Jahre nach erfolgter Stumpfkorrektur durchgeführt. In Tab. 1 sind die **Spätergebnisse** dieser 18 Patienten übersichtlich dargestellt.

Von 4 in der Tab. beschriebenen Patienten soll die Verbesserung der arteriellen Versorgung in den Weichteilen an Hand von 8 Abb. demonstriert werden. Die Arteriographien wurden mittels des von *Janker* entwickelten Verfahrens der schnellen Serienröntgenaufnahmen angefertigt. (Genauere Beschreibung der Technik der Stumpfarteriographien siehe Ärztl. Wschr. 14 [1959], S. 208). Auf den Abb. vor Operation (Abb. 1a, 2a, 3a, 4a) sieht man eine schlechte arterielle Versorgung insbesondere im Bereich der Adduktoren. Nach Operation (Abb. 1b, 2b, 3b, 4b) besteht bei allen Patienten eine deutliche Besserung (siehe auch Legenden zu den Abb.). Der vaskuläre Schmerz, der früher seinen Ausgangspunkt in den meist derben, narbeneingebetteten Enden der Gefäße hatte, ist beseitigt. Die arteriellen Gefäße sind wieder von funktionstüchtigen Muskeln umgeben und der mechanischen Druckeinwirkung von Narbenzügen entzogen.

Tabelle 1

Name	Hb.-Nr.	Kontrolluntersuchg. postop. in Monaten	Kürzung des knöchernen Stumpfendes in cm	Umfangszunahme des muskulären Stumpfes in cm	Hauttemperaturmessung an der Stumpfspitze	arterielle Versorgung	Kalksalzgehalt d. Knochens	Gesamtergebnis
B. F.	276 663	3	0	2,0	++	++	—	gut
T. K. H.	281 835	14	0	1,5	++	++	+	sehr gut
A. A.	281 893	4	1	1,5	++	++	+	gut
V. H.	283 728	10	0	0,0	++	++	—	gut
D. M.	286 673	11	2	1,0	++	++	+	sehr gut
H. J.	288 879	4	0	1,5	++	++	+	gut
M. N.	289 113	3	0	1,0	+	+	—	gut
U. W.	289 664	15	0	1,0	+	+	—	gut
M. E.	293 108	5	2	1,0	++	++	++	sehr gut
T. K.	293 109	12	2	1,5	++	++	+	sehr gut
K. H.	294 203	15	1	0,0	++	++	—	gut
U. F.	297 654	8	2	1,0	++	++	+	sehr gut
H. W.	298 389	12	3	1,5	+	+	+	gut
K. K.	298 745	4	0	1,0	+	+	—	genügend
S. K. H.	300 247	6	0	1,0	—	—	—	ungenügend
B. F.	300 385	8	3	1,0	+	+	—	gut
S. P.	305 694	8	5	1,0	++	++	++	gut
K. J.	K 3 728	11	3	2,0	++	++	+	gut

Zeichenerklärung: — = keine Änderung; + = Besserung; ++ = deutliche Besserung.

In vielen der oben geschilderten Fälle lassen sich die muskelplastischen Stumpfkorrekturen ohne Knochenverkürzung durchführen. Wenn der Knochen aber in seiner Länge vermindert werden muß, ist der dichte **Markhöhlenverschluß** zur Herstellung normaler Druckverhältnisse innerhalb der Markhöhle erforderlich. Der dichte Markhöhlenverschluß ist eine der wesentlichsten Voraussetzungen für normale Durchblutungsverhältnisse innerhalb der Medulla. Normalerweise herrscht, wie *Loon* feststellen konnte, in der Medulla ein leichter Überdruck, der für den venösen Rückfluß des Blutes aus dem starren Markrohr verantwortlich ist, da innerhalb der Markhöhle ja jene kontraktilen Elemente fehlen, die außerhalb des Knochens das Blut zum Herzen zurückpumpen. Dieser Überdruck kann sich aber nur bei geschlossener Markhöhle entwickeln. *H. Loon* konnte durch intramedulläre Venogramme die unterschiedlichen Abflußverhältnisse aus der Markhöhle des amputierten Knochens in der Abhängigkeit von dem Markhöhlenverschluß beweisen.

Der **Kalksalzgehalt** des amputierten Knochens ist abhängig von der von ihm geforderten und möglichen Arbeitsleistung. Die Widerstandsfähigkeit des Knochens entspricht immer nur der Leistungsanforderung. Ähnlich wie bei der Osteoporose der paralytischen Extremität sind die Verhältnisse der Amputationsknochen. Der funktionstüchtige Stumpf zeigt seine Leistungsfähigkeit an dem besseren Kalksalzgehalt des Knochens nach Operation.

Das **Endneurinom des Nervus ischiadicus** steht seit langer Zeit im Mittelpunkt aller Betrachtungen der Stumpfbeschwerden. Schmerzen werden durch ein Neurinom dann verursacht, wenn es, in derbes Narbengewebe verwachsen, oft oberflächlich liegend, mechanischen Irritationen ausgesetzt ist. Die Versager der reinen Neuromexstirpation erklären sich damit, daß diese Neurinome nicht der Ausgangspunkt der Beschwerden waren und die Muskel-, Gefäß- und Knochenverhältnisse nicht beachtet wurden. Die muskelplastische Stumpfkorrektur stellt eine Methode dar, durch die alle Stumpfelemente (Muskel-, Knochen-, Gefäß- und Nervenenden) physiologisch versorgt und in optimale Beziehung zueinander gebracht werden. Vor allem erzielt sie eine echte arterielle Mehrdurchblutung infolge der aktiven Muskelarbeit, beseitigt die venöse Stase im Stumpfspitzengebiet durch die wieder mögliche Muskelpumpe, was durch die arteriographischen Spätuntersuchungen für bewiesen angesehen werden muß.

Legenden zu den Abbildungen 1a—4b, die sich auf der Kunstdruckbeilage Seite 752 befinden.

Abb. 1a: Patient *T. K.* (42 J.), Hb.-Nr. 293 109. Verwundung am 3. März 1945. 3 Nachamputationen. Große blauverfärbte Hautpartien über den Adduktorenenden, Parakeratose, starkes ischämisches Syndrom. 13. 3. 1959 Stumpfarteriographie: Schwere arterielle Durchblutungsstörungen im Bereich der Ab- und Adduktoren, die Weichteilstumpfspitze zeigt fast keine Versorgung mit arteriellen Gefäßen. 14. 3. 1959 muskelplastische Stumpfkorrektur (Dr. *Dederich*).

Abb. 1b: Derselbe wie Abb. 1a. 19. 3. 1960: Kontrollarteriographie*) 12 Monate nach Operation. Sehr deutliche Besserung der arteriellen Versorgung. Alle Weichteilgebiete zeigen normale arterielle Durchblutung. Sehr gutes Operationsergebnis.

Abb. 2a: Patient *D. M.* (46 J.), Hb.-Nr. 286 673. Verwundung am 20. 12. 1943; 4 Nachamputationen. Braunverfärbung der Haut an der Innenseite des Stumpfes. Starker Phantomschmerz. 30. 1. 1959 Stumpfarteriographie: Arterielle Durchblutungsstörungen im Bereich der Weichteile, besonders im Adduktorengebiet. (Nebenbefund: mehrere metallische Fremdkörper im Weichteilstumpfgebiet.) 1. 2. 1959 muskelplastische Stumpfkorrektur (Dr. *Dederich*).

Abb. 2b: Derselbe wie Abb. 2a. 11. 12. 1959: Kontrollarteriographie 11 Monate nach Operation. Alle Gebiete sind bestens arteriell versorgt. Sehr gutes Operationsergebnis.

Abb. 3a: Patient *S. P.* (44 J.), Hb.-Nr. 305 694. Verwundung im März 1945; 5 Nachamputationen. An der Stumpfspitze deutliche trophische Störungen. Starke Schmerzen. 23. 5. 1959 Stumpfarteriographie: Schwere arterielle Durchblutungsstörungen im Bereich der gesamten Stumpfspitze. Exostose am knöchernen Stumpfende. 24. 5. 1959 muskelplastische Stumpfkorrektur (Dr. *Dederich*).

Abb. 3b: Derselbe wie Abb. 3a. 1. 2. 1960 Kontrollarteriographie 8 Monate nach Operation. Im Bereich der Weichteilstumpfspitze besteht jetzt eine gute arterielle Versorgung. Gutes Operationsergebnis.

Abb. 4a: Patient *K. J.* (54 J.), K.-Nr. 3728. Verwundung am 17. 8. 1944; 8 Nachamputationen. Ulkus an der Stumpfspitze. Unerträgliche Schmerzen. 24. 10. 1958 Stumpfarteriographie: Ungenügende arterielle Versorgung großer Weichteilgebiete. 25. 10. 1958 muskelplastische Stumpfkorrektur (Dr. *Dederich*).

*) Um brauchbare Vergleichsverhältnisse zu erzielen, wurden phasengleiche Füllungsbilder vor und nach Operation gegenübergestellt.

Abb. 4b: Derselbe wie Abb. 4a: 22. 9. 1959 Kontrollarteriographie 11 Monate nach Operation. Nennenswerte arteriell unversorgte Weichteilgebiete sind nicht mehr nachweisbar. Gutes Operationsergebnis.

Schrifttum: Brinkbok, M.: Röntgen-Blätter, 9 (1956), S. 186. — Büngeler u. Krautwig: Klin. Wschr. (1932). — Dederich, R.: Zbl. Chir. (1956), Nr. 29; Orthop. Techn. (1957), Nr. 7. — Dederich, R. u. van de Weyer, K. H.: Ärztl. Wschr., 14 (1959), S. 208. — Ertl, J.: Mittelrhein. Chir. Tag (1948), ref. Chirurg (1949), S. 92; Chirurg (1949), S. 219; Chirurgenkongreß (1937); Regeneration und ihre Anwendung in der Chirurgie (1939). — Frey, R.: Orthopädentagung in Heidelberg (1947), ref. Chirurg (1948), S. 184. — Hepp, O. u. Thomson: Orth. Vers. Tag, 14. 11. (1958). — Hofer, K.: zit. nach Schnelle, H. H. — Janker, R.: Röntgenblätter, 4 (1951), 3, S. 132; Röntgenblätter, 5 (1952), 5, S. 206. — Janker, R. u. Einert, K.: Röntgenblätter, 7 (1954), 2, S. 51. — Janker, R. u. Friedmann, G.: Fortschr. Röntgenstr., 83, H. 3. — Klostermeyer, W.: Fortschr. Röntgenstr., 66 (1942), S. 103. — Lindenberg: zit. n. Schnelle, H. H. — Loon, H. u. Inman: Orth. Vers. Tag am 14. 11. (1958) und persönl. Mitt. — Magnuson: zit. n. Schnelle, H. H. — Mahony: zit. n. Frey, R. — Mondry, F.: Chirurg (1952), S. 517. — Mondry, F. u. Montag, C.: Strahlentherapie, 90 (1953), S. 1. — Ormand, C. J.: Surg. Clin. N. Amer. (1956), S. 177. — Philippides, D.: Chirurg, 14 (1942), S. 585. — Ratschow, M.: Ther. d. Gegenw., 80 (1939), S. 359. Die peripheren Durchblutungsstörungen, Dresden und Leipzig (1953). — Schnelle, H. H.: Arch. orthop. Unfallchir., 47 (1955), S. 336. — Schütze, E.: Chirurg (1948), S. 418. — Sprengell, H.: Chirurg, 12 (1940), S. 670. — Vogler, E.: Fortschr. Röntgenstr., 78 (1953), S. 322; 79 (1953), S. 79. — Völpel, W.: Abh. dtsch. Akad. Wiss. Kl. f. med. Wissen, 1 (1955), S. 61. — Zehnder: Schweiz. med. Wschr. (1937).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Karl Heinrich van de Weyer, Strahlenklinik Prof. Dr. h. c. R. Janker, Bonn, und Oberarzt Dr. med. Rolf Dederich, Unfallabteilung des St.-Petrus-Krankenhauses Bonn.

DK 617.582 - 007.286 - 089.844 - 07 : 616.13 - 073.755.4

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Ludwigshafen am Rhein (Chefarzt: Prof. Dr. med. *M. Hochrein*)

Der Herzinfarkt in seiner berufsbedingten Beurteilung

von M. HOCHREIN und I. SCHLEICHER*)

Zusammenfassung: Das Berufsleben beherrscht einen großen Umfang menschlichen Daseins, und angesichts der steten Zunahme des Herzinfarktes geht es nicht an, diese Einflüsse, wie es heute noch mancher Lehrbuchanschauung entspricht, vollkommen zu bagatellisieren. Nach einer einführenden kurzen Diskussion aller beruflich möglichen Schädigungsfaktoren, welche tabellarisch zusammengestellt wurden, erfahren Überlastung bzw. Überanstrengung sowie deren Gegenteil, nämlich das zirkulatorische Entlastungssyndrom, weiterhin seelische Überlastung und psychisches Trauma eine eingehende Besprechung, vorzugsweise unter dem Gesichtspunkt beruflich bedingter Schädigung. Auf die Notwendigkeit einer Revision gegenüber der Einstellung bei psychisch in Gang gesetzten somatischen Schäden wird hingewiesen und die Folgen der Schrecksituation vor allem unter dem Gesichtswinkel von Motorisierungstraumen werden besprochen.

Summary: An Evaluation of Professional Life as a Cause of Cardiac Infarction. Professional life governs human existence to a great extent, and in view of the increasing incidence of cardiac infarction, it is not justifiable to ignore this influence, as is still done in some textbooks. There is a brief introductory discussion of all the possible harmful factors in professional life, which have been summarized in a table. Overtaxing and overstrain and their reverse, namely the circulatory relief syndrome, and mental overtaxing and psychic trauma are thoroughly discussed, especially from the point of view of the profession as a causative damaging factor. The necessity for a greater consideration of the psyche in connection with somatic lesions is mentioned, and the consequences of a frightening situation are discussed particularly from the point of view of the trauma resulting from motorization.

Résumé: L'infarctus myocardique et l'appréciation de ses origines professionnelles. La vie professionnelle domine dans une très vaste mesure l'existence humaine et, devant le continuel accroissement de l'infarctus myocardique, on ne peut pas minimiser ces influences, comme c'est de nos jours encore la conception de maint traité. Après une brève discussion introductrice de tous les facteurs nocifs possibles d'origine professionnelle, figurant sur un tableau, les auteurs se penchent de façon très approfondie sur la surcharge, respect. le surmenage, de même que sur leur contraire, savoir le syndrôme de décharge circulatoire, puis la surcharge morale et le traumatisme psychique, surtout sous l'angle d'une lésion d'origine professionnelle. Ils attirent l'attention sur la nécessité d'une révision de l'attitude adoptée à l'égard des lésions somatiques psychiquement déclenchées et ils discutent les conséquences de la situation créée par la frayeur, surtout sous l'angle de traumatismes de motorisation.

*) Unserem Freunde Gustav Parade zum 60. Geburtstag.

Die viel diskutierte Zunahme des Herzinfarktes in allen hochzivilisierten Ländern, die mit gleicher Leidenschaft statistisch bewiesen und in Zweifel gezogen worden ist, hat immer erneut zu Diskussionen über **Ätiologie und Pathogenese** dieser Erkrankung angeregt.

Wir haben stets darauf hingewiesen, daß die Statistik gerade bei dieser Krankheit ein sehr fragwürdiges Forschungsinstrument darstellt. Vergegenwärtigen wir uns, daß (ganz abgesehen von der *Selye*schen Arbeitshypothese bezüglich des „chemischen Herzinfarktes") nach der klassischen, auch heute noch unumstrittenen Lehrmeinung sowohl Gefäßwand als auch Gefäßinnervation und Gefäßinhalt, d. h. die Zusammensetzung des Blutes, an der Pathogenese des Herzinfarktes beteiligt sind, und halten wir fest, daß die vor Jahrzehnten von uns formulierte Bereitschaft zum Infarkt *(Hochrein)*, durch zahlreiche vererbliche, konstitutionelle und dispositionelle Faktoren sowie bestimmte Lebensgewohnheiten gekennzeichnet ist, dann offenbart sich bereits eine Vielfalt von Einflüssen, welche dem statistisch erhobenen Resultat ein nicht zu verallgemeinerndes Spezialkolorit vermitteln müssen.

Unterziehen wir nur einige dieser Faktoren einer kritischen Beleuchtung, dann bedarf zunächst die **Koronarsklerose** einiger aufklärender Hinweise:

Bei ihrer Bewertung hat die Statistik eine ganz besonders verhängnisvolle Rolle gespielt. Fußend auf den Wehrmachtsuntersuchungen von *Rössle, Aschoff* u. a. schien die Annahme sich zu bestätigen, daß die Atherosklerose eine schicksalsbedingte Alters- und Abnützungskrankheit sei, da mit dem 40. Lebensjahr bereits in 40%, dem 50. in über 50% und darüber hinaus rasch ansteigend die Koronarsklerose ein obligater Altersbefund sei. An diesem für Lehre und Begutachtung kritiklos übernommenen Ergebnis haben selbst die Befunde der Korea-Untersuchungen, die sehr zum Nachdenken hätten anregen sollen, und eigene Erhebungen, die zeigten, daß bei infektionsfreier Anamnese selbst bei 70jährigen vollkommen zarte Koronarwandungen vorkommen können, wenig geändert. *Klinge, Hueck, Bredt u. a.* haben dann nachgewiesen, daß es sehr wohl exogene Momente sein können und unter ihnen bevorzugt Infektionen nach Art des rheumatischen Fiebers, welche eine Arteriosklerose in Gang setzen, und *Bürger* hat der gutartigen Physiosklerose die Pathosklerose gegenübergestellt.

Heute wissen wir, und das ist für die Beurteilung des berufsbedingten Herzinfarktes besonders wichtig, daß die Atherosklerose durch exogene Einflüsse in Gang gebracht, aber auch anteilweise bzw. richtunggebend verschlimmert werden kann. Die Koronarsklerose ist aber weder die Ursache noch die conditio sine qua non für den Herzinfarkt, da ein Infarkt auch bei vollkommen intaktem Koronarsystem vorkommen kann.

Daneben waren es zwei andere Auffassungen, welche die Forschungsrichtung ausschlaggebend und eingleisig beherrscht haben, nämlich a) die Annahme vom Primat der Thrombose im Infarktgeschehen, welche Gerinnungsvorgänge in Forschung und Behandlung in den Vordergrund stellte *(Foley* u. *Wright, Halse, Russek u. Mitarb.)*, und b) die Festlegung der Atherosklerose als Lipoidstoffwechselstörung *(Schettler u. v. a.)*, die, zum Dogma erhoben, alle möglichen anderen Begleitfaktoren zunächst vernachlässigen ließ.

Zur Frage der Thrombose kann in diesem Zusammenhang nicht Stellung genommen werden. Die Ergebnisse von Prophylaxe und Therapie, insbesondere der Dauermedikation von Antikoagulantien, werden zu einer Abklärung beitragen.

Die **Lipoidstoffwechseltheorie** ist in ihrer absoluten Vorrangstellung rasch ins Wanken geraten. So erbrachten *Page, Stare, Corcoran, Pollack* u. *Wilkinson* bereits gute Argumente gegen die Ausschließlichkeit der Fett-Theorie und wiesen nach, daß die diesbezüglichen epidemiologischen Studien einer fachkundigen Kritik kaum standhalten, zumal die zum Beweis herangezogene provozierte Senkung des Cholesterinspiegels keine absolut sicheren Beziehungen zur Arteriosklerose besitzt. Auch die Statistik hat sich hier als trügerisch erwiesen, obwohl sie, wie z. B. in den Angaben von *Strøm* u. *Jensen* eine so eindrucksvolle Parallelität zwischen Fettkonsum größerer Bevölkerungsgruppen und Anstieg der Koronargefährdung, der Koronarmorbidität und -mortalität erkennen ließ. Als *Yudkin* dagegen in sehr eleganter Weise aufzeichnete, daß die gleiche Parallelität z. B. in England die Zulassungskurve von Rundfunk und Fernsehteilnehmern erkennen läßt, und in anderen zivilisierten Ländern Beziehungen zum Tabakverbrauch, zur Motorisierung, zum Medikamentenabusus festgestellt wurden, ist die Tendenz, alles auf einen Nenner bringen zu wollen, ernsthaft erschüttert worden. Auch *Meessen* hat die isolierte Betrachtung des Blutes als unerlaubte Vereinfachung bezeichnet.

So bleibt letztlich die **vegetativ-nervöse Beeinflussung des Herzkranzgefäßsystems,** die, aus welchen Gründen auch immer, wider alle praktische Erfahrung und jede teleologische Konzeption, so aus der Diskussion geraten ist, daß von größeren Forschungskreisen die Annahme eines Koronarspasmus in der Pathogenese von Koronarthrombose bzw. Herzinfarkt mit mehr oder weniger großem Nachdruck abgelehnt wird. Es ist dies um so erstaunlicher, als die Grundlage vegetativ-nervöser Störungen am Herzen, nämlich die vegetative Dysharmonie bzw. Dystonie heute allgemein anerkannt, als verbreitetste Zivilisationserscheinung angesehen wird.

Schon diese wenigen Ausführungen über die drei wichtigsten Grundelemente der Infarktgenese lassen erkennen, wie, geleitet von einseitigen Vorstellungen, statistische Untersuchungen mit größter Vorsicht zu verwerten sind. Wenn man sich außerdem noch vergegenwärtigt, wie derartige Erhebungen noch modifiziert werden durch Spezialisierung und Einzugsgebiet der untersuchenden Klinik, durch die Eigenart der Bevölkerung, ihre rassische und biologische Zusammensetzung, ihre Ernährungseigentümlichkeiten, die klimatischen Verhältnisse usw., wenn man außerdem in Betracht zieht, daß alle schmerzlos und atypisch verlaufenden Herzinfarkte und alle Fehldiagnosen sich der statistischen Erfassung entziehen, dann mag daraus vorweggenommen werden, wie schwierig ein Thema, das einen einzelnen Einfluß auf die Infarktgenese, nämlich das Berufsleben zum Gegenstand seiner Untersuchungen haben soll, gerade mit der Methode der Statistik bearbeitet werden kann. Trotz eines sehr großen eigenen Materials und langjähriger Übersicht über die Weltliteratur zu den einschlägigen Fragen des Berufslebens, verzichten wir auf eigene statistische Darlegungen zugunsten des Versuches, einige der im Berufsleben faßbaren Faktoren näher zu analysieren.

Fragen wir uns zunächst, welche Angaben bisher der Literatur zu entnehmen sind, dann sind die diesbezüglichen Ergebnisse wenig verbindlich.

Parade u. *Bockel* bestätigen, daß besonders Männer, die ein sehr unruhiges Berufsleben führen müssen und viel Verantwortung zu tragen haben, bevorzugt befallen zu sein scheinen, korrigieren sich aber an Hand eigenen Materials dahingehend, daß keine Kategorie von Menschen speziell befallen zu sein scheint und sich die Krankheit gleichmäßig auf alle Berufe, insbesondere auch auf Handwerker und Handarbeiter verteilt. Während sie eine signifikante Zunahme der Erkrankungshäufung bei sogenannten „Managern" *(Graf)* ablehnen und sich damit der Auffassung von *Boehm* anschließen, stützt sich *Hauss* auf die Untersuchungen von *Bähr, Smith u. a.*, die eine eindeutige Bevorzugung geistiger Berufe für den Herzinfarkt ergeben. *Hauss* schreibt dazu: „Freilich kommt es stets darauf an, wie man seinen Beruf ausübt bzw. mit ihm fertig wird. Wenn der Ärztestand besonders bedroht erscheint, dann sei einerseits auf die überaus große Anzahl von tätigen, verantwortungsreichen und trotzdem rüstigen Ärzten hin-

gewiesen, die in hohem Alter noch voll ihren schweren Beruf ausüben. Andererseits scheinen auch gewisse Arbeiterberufe (Lokomotivführer, Heizer, Drucker und Chemiearbeiter) durch toxische Einflüsse besonders bedroht zu sein."

Besonders aufschlußreich sind die apodiktischen Formulierungen von *Friedberg*: „Hinsichtlich der ätiologischen Beziehungen zwischen Beruf und Auftreten der Koronarthrombose erlauben die ungenügenden Daten nicht, zu einer endgültigen Schlußfolgerung zu kommen *(Master, Dack* u. *Jaffé, Rathe)*. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, daß der Beruf ein wesentlicher prädisponierender Faktor ist. Die statistischen und epidemiologischen Untersuchungen von *Morris, Heady u. a.* deuten darauf hin, daß Männer mit körperlich anstrengenden Berufen weniger häufig von einer schweren Form der koronaren Herzerkrankungen betroffen werden als Männer, deren Tätigkeit einen geringeren Grad körperlicher Aktivität erforderlich macht."

Dieser Lehrbuchauffassung, welche die ätiologische und pathogenetische **Bedeutung von Berufsfaktoren,** die immerhin nahezu ein Drittel menschlichen Lebens zu modifizieren vermögen, so wenig berücksichtigt, müssen entsprechende Überlegungen entgegengesetzt werden. Das ist um so notwendiger, als ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz von Kreislaufkatastrophen in die Zeit der beruflichen Betätigung fällt, so daß unsere Zielsetzung, hier geeignete Beurteilungsgrundlagen zu schaffen, von erheblicher versicherungsrechtlicher Bedeutung ist.

Zunächst einige Daten, welche die Notwendigkeit einer derartigen Untersuchung unterstreichen mögen:

So hat *Moll* in umfangreichen, über zahlreiche Betriebe erstreckten Untersuchungen festgestellt, daß die Infarkthäufigkeit von 6,5% im Jahre 1950 auf 16,2% im Jahre 1959 zugenommen hat und daß Industrie-, und nicht speziell Geistesarbeiter, besonders gefährdet sind.

Die Auswirkungen von Schichtarbeit, Fließband, Akkordbeschäftigung und unzureichendem Urlaub werden eingehend untersucht, wobei Lebensgewohnheiten privater Natur zum mindesten in gleicher Weise ins Gewicht fallen dürften, wie betriebseigentümliche Störungsfaktoren. *Paul* prägte den Begriff der „Managerkrankheit des kleinen Mannes", ein Begriff, der sich weitgehend auch mit den Erfahrungen von *Koelsch, Pell* u. *D'Alonzo, Gofman, Arsenijevic u. a.* deckt, die dahingehend einig sind, daß die Zunahme der Herzinfarkte jenseits des 40. Lebensjahres, vor allem auch bei Frauen eindeutig den Einfluß der Berufsarbeit erkennen läßt und durch hohe Ausfälle in der Industrie *(Gofman)*, die Notwendigkeit einer pathogenetischen Abklärung verdeutlicht. *Randig* u. *Schneeweiss* fanden bei ihrem Infarktmaterial in 26% eine Arbeitszeit von mindestens 10 Stunden, in 34% eine Schlafdauer von nur 4—6 Stunden und in 31% ein disharmonisches bzw. gehetztes Lebensmilieu.

Nach dieser kurzen Übersicht soll Tab. 1 einen Überblick über die Faktoren vermitteln, welche wir in diesem Zusammenhang diskutieren müssen.

Tabelle 1

Herzinfarkt und berufsdispositionelle Faktoren

Überanstrengung, Körperarbeit von akzidentellem Charakter
- kompliziert durch a) seelische Erregung, Pressung u. dgl. b) vorhergehendes Entlastungssyndrom (1. Aufstehen nach längerer Bettruhe), c) ungünstige Ausgangssituation: Übermüdung, gastro-, cholango-, zerebro-, pulmo-koronare Reflexe, Sensibilisierung (latente Infektionen, Schutzimpfung u. dgl.)

Zirkulatorisches Entlastungssyndrom
- Trainingsverlust, Inaktivierungsdysregulation

Psychisches Trauma
- Seelischer Dauerstress in spannungsgeladenen Berufen (Managertyp), Erregungssituation akzidenteller Prägung (Unfälle, Katastrophen), Gefangenschafts-, Inhaftierungs- und Deportationssituationen

Mechanische Traumen
- Commotio und Contusio cordis
- Schädelverletzungen
- Periphere Reflextraumen (Fingereinquetschung u. dgl.), *Goltz*sches Reflexphänomen

Infektiös-allergisierende Momente
- gehäufte Bagatell-Infektionen, z. B. bei Tierärzten
- Berufsallergene

Vergiftungen
- Blei, Arsen, Phosphor usw.
- Kohlenoxyd
- Nikotin (in besonderen Berufszweigen und spez. Lebenssituationen)

Entrhythmisierung
- Nachtarbeit
- abrupte Klimaumstellung bei Flugpersonal

Hypoxydose fördernde Berufskrankheiten
- Silikose

Spezielle Berufseinflüsse
- Motorisierung
- Lärm
- Elektrotrauma
- Hitze, Kälte
- Caisson, Höhenwirkung

Sport
- Fußball
- Boxen
- Rekordsport

Wehrdiensteigentümliche Einflüsse

Wir sind uns bewußt, daß in der notwendigen isolierten Besprechung der einzelnen Punkte die Gefahr der Überwertung und unkritischen Verallgemeinerung liegt. Angesichts der Tab. 1 kann vermutet werden, wie wir das in ähnlicher Weise bei der abfälligen Bewertung unseres Begriffes des „Summationstraumas" in der Spätheimkehrerbegutachtung immer wieder erleben *(Ratschow)*, daß wir jeden möglichen, wie auch immer gearteten Einfluß für die Entstehung eines Herzinfarktes als wesentlich verantwortlich machen. Diese irrige Auffassung ist abzulehnen, wenn man nicht grundsätzlich im Beruf ein gesundheitsgefährdendes bzw. sogar lebensbedrohendes Element sehen will. Tatsächlich aber befinden sich ärztliche Beurteilung und Begutachtung hier in einem nicht unbeträchtlichen Zwiespalt. So wird mit höherem Durchschnittsalter der Bevölkerung immer häufiger die Frage nach dem Zusammenhang zwischen einem Herzinfarkt und einem Betriebsunfall gestellt werden. Anerkennung oder Ablehnung werden heute bereits weitgehend durch öffentliche Meinung und die Auffassung des Gerichtes, unabhängig vom Standpunkt des Arztes, bestimmt. Darüber hinaus steht Meinung gegen Meinung, Statistik gegen Statistik) und durch Zitierung der einen oder anderen Seite ergibt sich eine Versteifung der Fronten, welche am wenigsten dem zu Beurteilenden dienlich ist. Hier eine gewisse verbindliche Abklärung herbeizuführen, sei daher unser Anliegen. Beginnen wir gleich mit dem heißesten Eisen, nämlich mit der Überanstrengung, welche dem Laien in der Regel am meisten als auslösend imponiert, dann haben wir *(Hochrein* u. *Schleicher)* zu diesem Thema weitgehend terminierte Ausführungen gemacht.

Am verhängnisvollsten hat sich hier für die Beurteilung wohl die Statistik von *Master* u. *Jaffé* ausgewirkt, die darauf hingewiesen haben, daß nur in 2% des von ihnen untersuchten großen Materials, der Infarkt mit einer erheblichen körperlichen Anstrengung verbunden war. In gleicher Richtung äußern sich *Spiegelhoff* u. *Watrin*, welche die Überanstrengung unter Berücksichtigung des Berufes als ungewöhnliches Ereignis bezeichnen, *Reimer*, der den Überanstrengungsinfarkt als ausgesprochene Rari-

tät bezeichnet, *Fisch*, der den Stress als Ursache ablehnt, während *Selye* in schwerster Muskelarbeit sehr wohl eine Stress-Situation sieht sowie *Benton* u. *Rusk*, welche die körperliche Belastung schon allein aus dem Grunde ablehnen, weil sie sogar therapeutisch erwogen werden kann.

Demgegenüber steht die Aussage von *Rosselli*, der 35 Infarktkranke von 22—40 Jahren untersuchte, von denen 11 Schwerarbeiter waren, sowie von *Strong, Neville u. a.*, die die unbedingte Anerkennung bei deutlichem Zusammenhang zwischen Überanstrengung und Infarkt fordern.

Angesichts derartig divergierender Meinungen ist es ohne eigene Forschung und umfangreiche Erfahrung für den einzelnen Begutachter schwer, hier Grundsatzentscheidungen zu treffen. Folgende Leitsätze mögen daher als **Richtschnur für die Beurteilung** dienen:

1. Ein gesundes, jugendliches Herz, wobei Gesundheit einen entsprechenden Trainingsgrad beinhaltet, kann durch eine Überanstrengung kaum gefährdet werden, da in der Regel eher das Leistungsvermögen der quergestreiften Muskulatur versagt als die Anpassungs- und Regulationsmöglichkeiten eines entsprechend entwickelten vegetativ harmonisch gesteuerten Herzens.

2. Absolute Beschwerdefreiheit und optimale Leistungsfähigkeit ist kein Beweis für die intakte Gesundheit im Sinne von Punkt 1.

3. Selbst ein vollkommen gesundes Herz kann die Harmonie und damit die Euregulation seiner Anpassungsmöglichkeiten einbüßen:

a) durch Entlastung (z. B. durch Bettruhe von wenigen Tagen), wobei die Inaktivierungsfolgen um so ausgeprägter sein können, je spezifizierter die Anpassungsvorgänge ein Herz-Kreislaufsystem vorher an jeweilige Belastungen adaptiert haben,

b) durch zeitliche Indisposition, wie z. B. durch Übermüdung (Schlafentzug), Genußmittelabusus usw.

c) durch Vorwegnahme bestimmter Adaptierungs- bzw. Ausgleichsmöglichkeiten. — Die Frage der Herzhypertrophie in der Bewertung der Herzbelastbarkeit hat Anlaß zu vielfältigen Erörterungen gegeben *(Linzbach, Reindell, v. Boros u. a.)*. Wir möchten uns dahingehend festlegen: Die Hypertrophie ist innerhalb wohldefinierter Grade eine absolut gesunde Reaktion. Es ist jedoch festzuhalten, daß sie bereits eine Anpassung ist, welche die sicher sehr große Zahl der Anpassungsmöglichkeiten des Organismus an Belastung oder Stress um eine, und vielleicht nicht gerade unwesentliche, einschränkt. So erklärt sich die immer wieder zu machende Erfahrung, daß Träger hypertrophischer Herzen sehr viel empfindlicher auf Zusatznoxen, seien es nun mechanische Traumen, fokale Infekte, subklinische Infektionen u. dgl., reagieren als Organismen, welche den Kompensationsweg kardialer Hypertrophie noch nicht ausgenützt haben.

Diese wenigen Punkte sollen genügen, um zu verdeutlichen, welch vielfältige Überlegungen selbst das augenscheinlich gesunde Herz bei der Abwägung von bestimmten beruflich bedingten Einflüssen erforderlich macht.

Aber nicht nur die augenblickliche körperliche Situation, sondern auch die Art der geforderten bzw. durch eine Unfallsituation heraufbeschworenen Belastung muß hier mit berücksichtigt werden. Abgesehen von Zumutbarkeit und Gewöhnungsgrad wird man sich folgendes vergegenwärtigen müssen:

a) Arbeit ist nicht gleich Arbeit, und schon frühzeitig haben wir *(Hochrein)* auf die Koronargefährdung durch Preßatmung bei kurzdauernder Kraftleistung, z. B. beim Stemmen, Heben u. dgl. aufmerksam gemacht, Beobachtungen, die durch die Feststellungen von *Hollmann* über die Gefahr durch statische Arbeit bestätigt worden sind. Es wird daher notwendig sein, bei einem angeschuldigten Arbeitsvorgang die arbeitsphysiologische Eigenart der Betätigung zu rekonstruieren, um sie in ihrer hämodynamischen oder vegetativ-nervösen Auswirkung analysieren zu können. *Knipping* hat seine Erfahrungen dahingehend formuliert, daß „anhaltend überdosierte Arbeit (‚Knochenarbeit') ruiniert", und es ist wahrscheinlich, daß es infolge der Defizit-Hypoxie auch leichter zu einem koronaren Versagen kommen kann.

b) Seelische Erregung kann, wie auch *Schaefer* bestätigt hat, die jeweilige Kreislaufsituation bei einer beruflichen Belastung sehr ungünstig gestalten. Wie unterschiedlich die seelische Komponente in ihren Wirkungsfaktoren bewertet werden muß, haben wir anderenorts ausführlich dargestellt. Gemeinschaftserlebnisse positiv tragfähigen Inhalts können selbst bei gesundheitlich vorgeschädigten Personen noch mit unvorherberechenbaren Leistungen vereinbar sein. Sowohl im positiven als auch im negativen Sinne erweist sich der Mensch in der Gemeinschaft als unbegrenzt leidensfähig. Erst wenn Sorge, Angst, Not, Entsetzen für ihn individuell bedeutsam werden, dann entfaltet diese echt psycho-somatische „Stress"-Situation krankmachenden Einfluß. Situationen, wie der erregte Lauf hinter einer bereits anfahrenden Straßenbahn, welche die letzte Verbindungsmöglichkeit zu einem beruflich existentiell wichtigen Prüfungstermin ist, Schwimmen in eiskaltem Wasser bei erheblicher Strömung zur Rettung des eigenen Kindes, der Versuch einer sportlichen Hochleistung zur Erreichung einer nur so möglichen beruflichen Beförderung u.ä.m. mögen diese Situationen verdeutlichen.

c) Schließlich sind die sonstigen Begleitfaktoren, die den Belastungsgrad einer Arbeit weitgehend zu modifizieren vermögen, keineswegs gleichgültig. So hat *Paul* darauf hingewiesen, daß der Personenkreis, der unter erschwerten Bedingungen seine Berufsarbeit verrichtet (Caisson- und Hitzearbeiter, Bergmann unter Tage), kreislaufmäßig sehr viel stärker belastet ist als der sonstige Durchschnitt. In gleicher Weise können extreme Insolation, Gewitterschwüle, Frost usw. die erfahrungsmäßig festgelegte Belastungsgrenze sehr stark herabsetzen.

Bereits diese kleine Übersicht mag erkennen lassen, wie problematisch der Begriff der Überlastung bzw. Überanstrengung in der Begutachtung des Herzinfarktes ist und wie zahlreiche Faktoren vorzugsweise koronarer Projektion sich dahingehend „summieren" können, daß die Koronarreserve selbst eines Kreislaufgesunden, im Gegensatz zu der Auffassung von *v. Krehl*, bereits vor Erschöpfung der Muskulatur erreicht werden kann.

Für den Mechanismus, durch den der Infarkt in diesen Situationen zustande kommt, wird man die in Tab. 2 aufgezeichneten Möglichkeiten, abhängig von klinischem Bild, Verlaufsform und evtl. Obduktionsbefund, heranziehen können.

Tabelle 2

Erklärungsmöglichkeiten eines durch exogene Einflüsse verursachten Herzinfarktes

Überdehnungsruptur eines Gefäßes (Arterie, Vene oder Riesenkapillare) infolge maximaler Drucksteigerung in der Aortenwurzel oder kardialer Überanstrengungsdilatation.

Intimariß *(Uehlinger u. a.)*.

Intimaverquellung (als Zweitphase im Rahmen der juvenilen Koronarsklerose, *Bredt*).

Intramurale Blutung infolge pathologisch vaskularisierter Intima im atherosklerotischen Beet.

Spontanthrombose, „Thrombose par effort."

Sekundärthrombose infolge hypoxydotisch induzierter Gefäßarrosion von außen.

Pulmo-koronarer Reflex bei akuter pulmonaler Drucksteigerung infolge Preßatmung.

Gastro-koronarer Reflex bei Anstrengung und Magenfüllung.

Reflexwirkung bei gesteigerter Reflexerregbarkeit (zentralnervös, periphere Irritation, paradoxe Reflexe).

Schädigung der trophischen Innervation des Herzens.

Chemischer Infarkt im Sinne von *Selye*.

Metabol-myokardiale Erschöpfung.

Schocksituation mit sympathikoton übersteigerter Alarmreaktion, Gefäßkrise bei vegetativem Sturm.

Kollaps mit unbeeinflußbarem Blutdruckabfall und Leerlaufen des Koronarsystems.

Mit diesen Möglichkeiten wird man, je nach Lage des Falles, den infarktbedingten, krisenhaften Kreislaufzusammenbruch, selbst bei jugendlichen, anscheinend Kreislaufgesunden, erklären und wahrscheinlich machen können.

Aus der Literatur soll nur auf einige Beispiele verwiesen werden:

Lachmann berichtet über ein 17j. Mädchen, das nach schwerem Heben über Schmerz und Wundgefühl in der Brust klagte und Anfälle von paroxysmaler Tachykardie bekam, für deren Genese ein Infarkt angenommen wurde. *Bär* beschreibt zwei Fälle im Alter von 24 und 27 Jahren, bei denen der Infarkt als Folge schwerer Anstrengung erst nach völliger Entspannung (Schlaf) auftrat. Eine typische Gutachtensituation gibt eine Kasuistik von *Arienzo* wieder. Auf einen 52j. Mann rutscht beim Sägen ein 5 Doppelzentner schwerer Stamm zu, der ihn zu zerquetschen droht. Er erschrickt heftig und stemmt sich von unten mit Armen und Brust dem gewaltigen Gewicht entgegen. Eine Stunde nach dem Ereignis begann der Infarkt mit schmerzhaftem Ziehen in der Brust. Erst 6 Tage später kam es abends im Bett zum klassischen Infarktbild. Ein derartiges Trauma kann somit die Entstehung eines Infarktes auch bei solchen Leuten auf Jahre hinaus vorwegnehmen, die an sich dazu prädisponiert sind.

Mit welcher Vorsicht aber der Überanstrengungsfaktor in Rechnung gesetzt werden muß, zeigt folgende Beobachtung von *Jokl*:

Es handelte sich um einen 21j. Mann, der bis zum Todestag nicht die geringsten Beschwerden hatte und seit längerer Zeit in der Ligamannschaft Fußball spielte. Während eines Meisterschaftsspieles empfindet er, ohne verletzt worden zu sein, plötzlich einen brennenden Schmerz im Brustkorb. Er verläßt das Spiel, bricht zusammen und ist wenig später tot. Die Obduktion ergibt einen 2 cm langen Riß im rechten Ventrikel, zahlreiche große Schwielen, hochgradigste Endarteriitis obliterans der Kranzgefäße, ein Befund, der kaum vorstellbar machte, wie die Ernährung des Herzens überhaupt noch möglich war, da sich die Koronargefäße an zwei Stellen als fast undurchgängig erwiesen.

Jokl hat in zwei Jahrzehnten noch 64 derartige Fälle zusammentragen können und weist darauf hin, daß ohne Obduktion dieser Todesfall zweifelsohne der Anstrengung zur Last gelegt worden wäre.

Will man sich somit Vorstellungen machen, wie ein augenscheinlich bisher gesundes, weil stets beschwerdefrei, auch höheren Beanspruchungen gegenüber, durchaus leistungsfähiges Herz, durch körperliche Überlastung geschädigt werden kann, dann werden wir folgende Gruppen zu unterscheiden haben:

a) anatomisch gesunde Herzen, bei denen der Infarkt bzw. der tödliche Ausgang bedingt ist durch eine der Möglichkeiten, welche in Tab. 2 zusammengestellt wurden;

b) klinisch gesunde Herzen *(Schleicher, Reindell, Beckmann u. a.)*, bei denen infolge der Anstrengung Schäden, wie fokale Infekte, latente Infektionen, Intoxikationen u. dgl. in solchem Ausmaß wirksam werden, daß ein Zusammenbruch der kardiovaskulären Regulationen die Folge ist;

c) scheinbar gesunde Herzen mit großer Leistungsfähigkeit, welche durch eine akute Überanstrengung zu plötzlichem Versagen gebracht werden und bei welchen dann die Sektion oder die diagnostische Bemühung um eine sorgfältige Differenzierung der Vorschädigung einen Herzklappenfehler, eine koronare Durchblutungsstörung u. dgl. aufdeckt.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. M. Hochrein und Doz. Dr. med. I. Schleicher, Ludwigshafen a. Rh., Saarbrückener Str. 7.

DK 616.127 - 005.8 - 02 : 613.6.008.4

Aus der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Ludwigshafen a. Rh. (Chefarzt: Prof. Dr. med. *M. Hochrein*)

Herzinfarkt und ärztlich-rechtliches Risiko

von W. BAPPERT

Zusammenfassung: Das ärztliche Handeln unterliegt auch der Kontrolle durch die Rechtssprechung. Daraus ergeben sich für den Arzt bestimmte Verpflichtungen, Risiken und unter Umständen auch Pflichtenkollisionen, die hier speziell für den Fall des Herzinfarktes erörtert werden. Die sehr strengen Rechtsgrundsätze hinsichtlich der Pflicht zu weitgehender Aufklärung über den Krankheitsbefund lassen sich mit dem Schonungsbedürfnis des Infarktpatienten manchmal nur schwer vereinbaren. Bei der Behandlung des Herzinfarkts und der anschließenden Gesundschreibung und Begutachtung werden einige Schwierigkeiten aufgezeigt, deren Übersehen als Verletzung der Sorgfaltspflicht aufgefaßt werden kann. Auf die Einhaltung der Schweigepflicht wird besonders hingewiesen. Schließlich wird auf die wichtigsten Bestimmungen für die Errichtung eines Nottestamentes aufmerksam gemacht.

Summary: Cardiac Infarction and Medico-legal Risk. Medical activities are also controlled by law. There are certain obligations, risks and in some cases, friction in the performance of professional duties which result from this for the doctor; these are discussed here in the case of cardiac infarction. The very strict legal maxims with regard to the duty to inform about the findings of the disease, are sometimes difficult to reconcile with the duty to treat the patient with infarction with sparing consideration. Some of the difficulties in the treatment of cardiac infarction, the consequent certificate of health and the final medical opinion are mentioned, which if overlooked can be interpreted as a violation of the obligation to scrupulously care for the patient. The observance of the rule of secrecy is especially stressed. Finally, attention is drawn to the most important regulations concerning the drawing up of an emergency will.

Résumé: Infarctus moyocardique et risque médico-légal. L'action médicale est soumise également au contrôle par la juridiction. Il en résulte, pour le médecin, des obligations et des risques précis et, quelquefois aussi, des conflits de devoirs qui font ici l'objet d'une commentaire dans le cas particulier de l'infarctus myocardique. Les principes de droit très sévères concernant l'obligation de révéler dans une large mesure la constatation de l'affection ne sont parfois que très difficilement compatibles avec la nécessité de ménager le malade souffrant d'infarctus. Pour le traitement de l'infarctus et la déclaration consécutive de guérison et l'expertise, l'auteur signale plusieurs difficultés dont l'omission peut être qualifiée d'infraction à l'obligation de scrupule. Il attire particulièrement l'attention sur la stricte observation du secret professionnel. Finalement, il rappelle les stipulations les plus importantes concernant l'établissement d'un testament en cas d'urgence.

Hippokrates kennzeichnet in seinen Schriften die ärztliche Tätigkeit als eine Kunst, die bedrängten Menschen oft wertvolle Hilfe leistet, sie aber nicht vor jeglichem Mißgeschick bewahren kann, als eine Kunst mit guten Seiten und mit schwachen Seiten, die dem, der sie ausübt, nicht nur hohe Befriedigung, sondern auch eigenes Leid und Ungemach zu bringen vermag. Nicht weit davon schreibt er: „Der Arzt sei gerecht in jeglichem Verkehr, denn Gerechtigkeit muß in vielen Fällen Beistand leisten."

Um Fragen der Gerechtigkeit im ärztlichen Handeln geht es auch in dieser Erörterung. Die Maßstäbe dafür liefert nicht nur das individuelle Gewissen des Arztes, sondern auch die heute bei uns gültige Rechtsordnung, an der sich der einzelne in seinen Entscheidungen orientieren muß, mit der er sich in manchen Situationen aber auch auseinanderzusetzen hat. Hier gibt es nicht nur Versäumnisse, sondern auch echte Pflichtenkollisionen, die beide für den betreffenden Arzt mit Risiken belastet sind. Speziell soll dieses ärztliche Risiko hier bei der Behandlung des Herzinfarktes aufgezeigt werden.

Die hier waltende Problematik zeigt sich in ihrer ganzen Schwere bei einer Besprechung der **Aufklärungspflicht**. Die Anforderungen der höchsten Gerichte an eine ordnungsgemäße Aufklärung durch den Arzt haben sich im Laufe der Zeit immer mehr verschärft. Es ist noch die Meinung weit verbreitet, eine ärztliche Aufklärungspflicht bestünde nur vor gefährlichen Operationen und vor diagnostischen Eingriffen, die mit besonderen Risiken belastet sind. Dies ist aber keinesfalls so: Die Rechtsprechung ist vielmehr auch im Hinblick auf die Aufklärung bei schweren inneren Erkrankungen, zu denen ja auch der Herzinfarkt gehört, sehr streng. — So ist der Arzt selbst auf die Gefahr von psychologisch unerwünschten Folgen hin grundsätzlich verpflichtet, den Kranken, der sich ihm anvertraut hat, wahrheitsgemäß über die Natur seines Leidens zu unterrichten, weil der Patient sich nur dann sachgemäß darüber entscheiden könne, ob und welche Heilbehandlung er vornehmen lassen will. Diese Entscheidungsfreiheit des Patienten sei unter allen Umständen zu respektieren. — Das gleiche gilt beim Vorliegen akuter Lebensgefahr: Hier muß dem Patienten nach Auffassung der Gerichte seine ernste Situation mit aller Eindringlichkeit und in vollem Umfang vor Augen geführt werden. Eine eingehende Unterrichtung über die Erkrankung ist ferner insbesondere dann erforderlich, wenn es für den Arzt erkennbar ist, daß der Patient seine persönlichen Verhältnisse ordnen muß oder wenn der Patient den Arzt ausdrücklich nach dem Krankheitsbefund fragt.

Besonders bemerkenswert erscheint uns, welche Auffassung die Rechtsprechung hinsichtlich der mit einer solch weitgehenden Aufklärung oft verbundenen seelischen Belastung des Patienten vertritt: Es müsse, heißt es, der Gesichtspunkt zurücktreten, daß der Arzt selbstverständlich versuchen werde, den Kranken vor schädlicher Ängstlichkeit zu bewahren und ihn auch nicht unnötigerweise auf die schlimmen Folgen hinzuweisen, die seine Erkrankung vielleicht hervorbringen könnte. Soweit die erforderliche Aufklärung die Herabdrückung der Stimmung des Kranken oder sogar seines Allgemeinbefindens zur Folge habe, handele es sich um unvermeidbare Nachteile, die in Kauf genommen werden müßten.

Auch eine **medikamentöse Behandlung,** die zu Komplikationen führen kann, unterliegt hinsichtlich dieser der Aufklärungspflicht, soweit es sich bei diesen Komplikationen nicht um eine ausgesprochen seltene und damit ganz und gar atypische Gefahr handelt. Eine Entscheidung des Bundesgerichtshofs, bis zu welcher Schadensquote eine derartige Gefährdung als atypisch anzusehen sei, liegt, soweit ersichtlich, nicht vor. Es wird daher empfohlen, nur bei wirklich ganz minimalem Risiko von einer Aufklärung über mögliche Komplikationen abzusehen. Bei der Infarktbehandlung träfe diese Aufklärungspflicht wohl vor allem auf die Antikoagulantien zu.

Um uns die Konsequenzen dieser Rechtsgrundsätze zunächst einmal plastisch vor Augen zu führen, soll jetzt die **Skizze eines Aufklärungsgesprächs mit einem Infarktpatienten** entworfen werden, das vor der geschilderten rechtlichen Beurteilung Bestand haben könnte. Nur diesem Zweck soll das Beispiel gelten; es soll nicht etwa ein Vorschlag sein, den wir ärztlich für vertretbar hielten (darauf müssen wir später noch eingehen).

Man hätte also etwa folgendes zu sagen:

„Es handelt sich bei Ihnen um einen Herzinfarkt. Nach dem Ekg müssen wir einen sogenannten Vorderwand-Infarkt annehmen. Hierbei gilt leider eine schlechtere Prognose als bei anderen Herzinfarkten. Gleichwohl haben Sie keine geringe Chance, den jetzigen Infarkt zu überleben. — Immerhin muß ich Sie aber auf einige Komplikationen aufmerksam machen, die nicht eben selten auftreten. Der plötzliche Tod am Herzschlag bereitet in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle mit Myokardinfarkt dem Leben ein plötzliches Ende. Er kann in allen Stadien auftreten und selbst bei anscheinend günstigem Heilungsverlauf das Leben des Kranken noch lange Zeit bedrohen. Etwas seltener kommt ein tödlicher Riß der Herzwand als Folge eines Infarktes vor. Die Embolieneigung nach Herzinfarkt aber ist eine Komplikation, die als dauernde Gefahr über dem Kranken bis an sein Lebensende schwebt. Wir behandeln Sie deswegen zwar mit bestimmten Medikamenten. Aber gerade diese können unter Umständen unangenehme Zwischenfälle verursachen. Im Stadium der Genesung kann ferner eine Herzschwäche auftreten.

Aber auch wenn Sie alle Gefahren zunächst einmal überstehen, müssen Sie wissen, daß von den Überlebenden eines Herzinfarktes nach 5 Jahren etwa die Hälfte gestorben ist. Das Schicksal eines Infarktkranken ist zeitlebens zweifelhaft. Nicht gering ist insbesondere die Gefahr eines erneuten Infarktes, dessen Aussichten dann noch wesentlich schlechter sind als die des ersten."

Nun wird einem der Jurist allerdings vorher nie konkret sagen, daß die Aufklärung beim Infarktpatienten die oben angeführten Gesichtspunkte enthalten müsse. Dies bleibt vielmehr ausdrücklich der Entscheidung „besonderer ärztlicher Sachkunde" überlassen. Es wird auch von juristischer Seite durchaus die oft schwierige Lage des Arztes am Krankenbett anerkannt, der gegenüber die Situation des später entscheidenden Gerichtes wesentlich einfacher ist. In der Verhandlung betrachtet man den Fall nämlich „ex nunc", mit allen nachträglich eingetretenen Tatsachen und daraus gewonnenen Erkenntnissen. Dem Arzt aber ist bei seiner Entscheidung die zukünftige Entwicklung noch verborgen.

Im übrigen sieht der Jurist naturgemäß meist nur die Fälle, die irgendwie ungünstig ausgegangen sind und die sich auf diese Entwicklung ungenügend vorbereitet fühlten. Es muß aber auch auf die Patienten hingewiesen werden, die gefährliche Klippen vielleicht gerade wegen ihres Vertrauens in einen ärztlichen Zweckoptimismus überwunden haben. Theoretisch ist die Feststellung leicht ausgesprochen, die gedrückte Stimmung des Kranken sei „als unvermeidlicher Nachteil in Kauf zu nehmen". Wir wissen heute doch, daß plötzliche Todesfälle nach Myokardinfarkt bei zunächst komplikationslosem Verlauf sehr oft aus seelischer Verursachung entstehen. Auf die Bedeutung der „Kardiophobie" für Entstehung und Verlauf eines Myokardinfarktes hat *Hochrein* oft hingewiesen.

So kann der Arzt hier in ein Dilemma geraten. Dem kann man nicht einfach dadurch ausweichen, daß man sich mög-

lichst genau an den Buchstaben richterlicher Grundsatzurteile hält und dabei weniger die Folgen für den Patienten, als die Absicherung gegen eigenes Risiko bedenkt. Viele durchaus berechtigte Prinzipien kann man durch einseitige Verabsolutierung in ihr Gegenteil verkehren, und auch der ärztlichen Aufklärungspflicht kann dann die Gefahr drohen, die *Goethe* mit den Worten kennzeichnet: „Vernunft wird Unsinn, Wohltat Plage."

Andererseits kann man sich aber auch nicht über die Aufklärungspflicht einfach hinwegsetzen mit der Meinung, bei einem Herzinfarkt komme es so sehr darauf gar nicht an. Die Pflicht des Arztes zur wahrheitsgemäßen Aufklärung entspringt zweifellos dem Recht des Patienten, zu erfahren, wie es mit ihm steht. Vor allem Menschen, die ihr Leben bewußt zu gestalten sich bemühen, werden nicht darauf verzichten wollen, und der Arzt darf das, auch aus wohlmeinenden Gründen, nicht außer acht lassen. Bei einer mit dem Tode bedrohten Erkrankung geht es nicht immer nur um den Behandlungserfolg, sondern aus der existentiellen Sicht des Kranken heraus vielleicht um noch wichtigere Dinge, die man nicht durch mangelhafte Aufklärung behindern darf. In diesem Zusammenhang seien hier die Ordnung der persönlichen Verhältnisse und die Sicherung der Angehörigen genannt.

Natürlich muß der Arzt auch an etwaige Regreßansprüche denken, die später etwa gegen ihn geltend gemacht werden können. Haftpflichtansprüche wegen nicht ausreichender Aufklärung über mögliche Komplikationen nehmen ständig zu und sollen leider oft als „Brücke zum Anspruch" dienen, wenn anderweitige Vorwürfe gegen den Arzt nicht erhoben werden können *(Janssen)*.

Auch das ist nicht nur für die Behandlung operativer Fälle von Bedeutung. Man denke sich etwa folgende Situation:

Ein Patient wird nach einem Herzinfarkt, den er zunächst glücklich überstanden hat, aus mehrwöchiger klinischer Behandlung entlassen. Er fühlt sich, wie das ja nicht selten ist, relativ wohl und leistungsfähig. Der Arzt hat ihn zwar auf die Notwendigkeit der Schonung aufmerksam gemacht, im übrigen aber die wiedererwachte Zuversicht des Patienten nicht durch detaillierte Hinweise auf durchaus noch mögliche spätere Komplikationen beeinträchtigen wollen. Der Patient trifft bald darauf einige nicht risikolose geschäftliche Dispositionen, die ihn zwar nicht überanstrengen würden, aber doch für die nächste Zeit seine geistige Leistungsfähigkeit und Aktivität erfordern. Da wird er durch eine Spätkomplikation, etwa eine aus parietalen Thromben entstehende Embolie, für längere Zeit arbeitsunfähig krank und muß große geschäftliche Verluste hinnehmen. Jetzt sucht er den Arzt haftpflichtig zu machen mit der Begründung, hätte er von derartigen Möglichkeiten gewußt, auf die ihn der Arzt nicht hingewiesen habe, dann würde er sich in seinen Geschäften viel größere Zurückhaltung auferlegt haben.

Uns erscheint es zumindest ungewiß, wie ein derartiger Prozeß für den Arzt ausgehen würde.

Die hier angeschnittene Problematik spitzt sich zum Glück nur in relativ wenigen Fällen derartig zu. Es kommt ja bei der Aufklärung durch den Arzt nicht nur auf das „W a s", sondern vor allem auch auf das „W i e" des Gesagten an. Das ist eine Frage des ärztlichen und menschlichen Taktes, die sich rechtlicher Reglementierung entzieht. Bei gutem Einfühlungsvermögen in die jeweilige seelische Situation des Kranken kann der Arzt diesem manches nahebringen, was der Patient bei ungeschickter oder rücksichtsloser Darbietungsform nur schwer ertragen würde. Manches wird man auch d e n n ä c h s t e n A n g e h ö r i g e n besser als dem Patienten selbst sagen, wobei aber zu bedenken ist, daß letztlich d e r K r a n k e s e l b s t es ist, der den Anspruch auf Aufklärung besitzt, und daß der Weg über die Angehörigen nicht immer tunlich ist, worauf wir bei der Besprechung der Schweigepflicht noch kurz zurückkommen werden.

Es liegt aber im Wesen eines solchen Konfliktes, wie er sich hier für den Arzt ergeben kann, daß sich Patentrezepte für seine Bewältigung nicht aufweisen lassen. Darauf kommt es auch nicht an. — Man wird sich immer bezogen auf die besonderen Gegebenheiten des Einzelfalles entscheiden müssen. Wichtig ist nur, daß einem die Problematik dabei vor Augen steht; daß man sich darüber klar ist, gegeneinander abwägen zu müssen das unbezweifelbare Recht auf Aufklärung, das der Patient als sittliche Persönlichkeit besitzt, und — man möchte sagen — das Recht auf Schonung, auf das der Infarktpatient als schwer Erkrankter einen Anspruch hat.

Auch über die ärztliche Behandlung des Patienten wacht die Rechtsprechung. Die Pflicht, die für den Arzt hier vor allem besteht, ist die Sorgfaltspflicht. Es geht dabei um den Rechtsbegriff der Fahrlässigkeit: Fahrlässig handelt gemäß § 276 BGB, wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer acht läßt. Auf das ärztliche Handeln angewandt, ist darunter die Sorgfalt zu verstehen, die nach der Erfahrung der medizinischen Wissenschaft und Praxis ein gewissenhafter Arzt beobachten würde. Hier kommt es, wohl bemerkt, nicht auf die ü b l i c h e Sorgfalt an, die von einem Teil der Ärzte bei ihrer Tätigkeit vielleicht angewendet wird, sondern auf die o b j e k t i v e r f o r d e r l i c h e Sorgfalt. — Die an die ärztliche Sorgfaltspflicht gestellten Anforderungen sind nach der Rechtsprechung außerordentlich streng:

Zu der erforderlichen Sorgfalt gehört es danach auch, daß sich der Arzt über neue Heilverfahren und neue Behandlungsweisen sowie ganz allgemein über die Fortschritte in der Heilkunde ausreichend informieren muß. Insbesondere muß er auch die einschlägige Fachliteratur über die von ihm angewandten Heilmethoden sowie die Bedienungsvorschriften der von ihm verwendeten Apparate kennen.

Es gehört nicht in den Rahmen dieses Referates, die Prinzipien der Behandlung und Rehabilitation beim Myokardinfarkt in extenso darzustellen. Aber es wäre hier immerhin auf einige Klippen hinzuweisen, deren Übersehen unter Umständen als Mangel an der erforderlichen Sorgfalt gedeutet werden könnte: Von entscheidender Bedeutung für die Prognose ist die F r ü h e r k e n n u n g des Myokardinfarktes und die sofortige Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Nach *Hochrein* können bis 40% der Herzinfarkte schmerzfrei verlaufen. Es kann körperliche Leistungsfähigkeit auch noch nach Eintritt des Infarktes bestehen. Die Lokalisation der Schmerzen ist sehr variabel. — Auch das Ekg kann atypisch verlaufen, wobei diesbezüglich auf die Arbeit von *Wetzel* hingewiesen wird. Hier kann nur eine sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte unter Beachtung der „Signa minima" auf die richtige Fährte führen, das Wissen darum, daß plötzliches Auftreten rascher Ermüdbarkeit, einer Arrhythmie oder einer Herzinsuffizienz und plötzliches Absinken hypertoner Blutdruckwerte auf einen Herzinfarkt hinweisen können.

Gefährlich werden kann in der T h e r a p i e die kritiklose, gleichsam reflexmäßige Anwendung von Strophanthin oder Morphinpräparaten. — Auch die Antikoagulantien sollte man nicht unkritisch anwenden. Nicht nur, daß sie keinen absoluten Schutz vor der thrombo-embolischen Komplikation bieten. Sie können dazu bei fehlerhafter Anwendung zu unübersehbarer Gefährdung führen. Diese Gefahren muß der Arzt kennen. Daß sie auch Konsequenzen hinsichtlich der Aufklärungspflicht haben können, wurde schon gesagt. Prinzipiell dürfte es ratsam sein, Anti-

koagulantien nur bei zusätzlicher besonderer Thrombosegefährdung (Alter über 65 Jahre, Dekompensation, Reinfarkt) zu verordnen.

Wichtig ist die Einhaltung einer ausreichend langen Schonung, schon allein um eine Herzinsuffizienz oder der Entstehung eines Herzwandaneurysmas vorzubeugen. Unbedingt zu beachten ist auch, daß die Gesundschreibung nicht schematisch erfolgt, daß der Arzt sich dabei auch nicht nur auf das Ekg verläßt, sondern sich vorher durch eingehende funktionale Diagnostik von der wiedererlangten Leistungsfähigkeit des Herzens überzeugt. (Bezüglich der Prinzipien dieser Diagnostik wird auf die einschlägige Literatur verwiesen.)

Hochrein schlägt vor, nach komplikationslos geheiltem Infarkt für die Dauer von 6 Monaten eine Erwerbsminderung von 50% und dann noch bis zum Ablauf eines Jahres von 30% für gegeben zu erachten. Wie soll man sich aber verhalten, wenn trotz objektiv günstiger Untersuchungsergebnisse der Patient weiterhin über Stenokardien klagt und sich für arbeitsunfähig hält? Diese Frage kann insbesondere bei einem jüngeren Patienten große Bedeutung bekommen. Wegen der prognostischen Unsicherheit nach einem Herzinfarkt ist die ärztliche Entscheidung hier immer riskant. Gewiß wird man die subjektiven Klagen des Patienten sehr ernst nehmen müssen. Aber auch hier gilt es abzuwägen, ob man durch Frühinvalidierung und damit genährte Ängstlichkeit nicht den Genesenen hinsichtlich Lebensgefühl und Lebenserwartung noch viel mehr beeinträchtigt. Ärztliche Entscheidungen schließen oft ein unvermeidbares Wagnis in sich.

Auch bei der Abfassung gutachterlicher Äußerungen muß der Arzt mit großer Gewissenhaftigkeit vorgehen. Uns will scheinen, daß die ärztliche Sorgfaltspflicht weit öfter als in der Behandlung durch die schnell-fertige Ausstellung von Attesten und gutachterlichen Entscheidungen verletzt wird. Dabei stellt jede gutachtliche Äußerung eines Arztes, auch ein noch so kleines ärztliches Zeugnis, wie es in der Praxis laufend vorkommt, im rechtlichen Sinne eine Urkunde dar, die der Aussteller jederzeit mit seinem Eide zu erhärten imstande sein müßte *(Koenigsfeld)*. Daraus folgt, daß bei jedem ärztlichen Attest als oberster Grundsatz strengste Objektivität zu walten hat. Für fahrlässig unrichtig erstattete Gutachten kann der Arzt ehrengerichtlich und zivilrechtlich haftbar gemacht werden.

Was die Zusammenhangsbeurteilung beim Myokardinfarkt betrifft, so sind Fehler in beiden Richtungen nicht selten: Auf der einen Seite wird in unkritischer Weise dem Patienten der ursächliche Zusammenhang mit einem äußeren Ereignis attestiert, was für ihn den Nachteil hat, daß er neben dem Erlebnis des durchgemachten Infarktes noch ohne Grund den seelischen Belastungen eines Rentenkampfes ausgesetzt wird. Auf der anderen Seite aber stehen die Gutachten, die mehr oder weniger rasch mit dem einseitig verabsolutierten Grundsatz der Anlagebedingtheit bei der Hand sind.

Was die Voraussehbarkeit einer Infarktgefährdung bei der Beurteilung der Arbeitsfähigkeit betrifft, so sind die hier bestehenden Schwierigkeiten erst kürzlich wieder von *Hochrein* herausgestellt worden. — Uns ist ein Fall noch deutlich in Erinnerung, der vor einigen Jahren auch in der Publizistik Aufsehen erregte:

Ein Gutachtenpatient wurde von einer Klinik für arbeitsfähig befunden, seine Beschwerden, die zweifellos etwas demonstrativ vorgetragen wurden, als vorwiegend psychogen interpretiert. Einige Tage später brach er auf der Treppe des Arbeitsamtes infolge eines Herzinfarktes plötzlich tot zusammen. — Man hatte eine nur relativ oberflächliche Herzdiagnostik durchgeführt. Bei rückschauender Betrachtung wurde dann freilich klar, daß manche Klagen des Patienten an eine koronare Minderdurchblutung hätten denken lassen können. Sie wären zumindest im Sinne der sogenannten „Signa minima" zu verwerten gewesen. Nun ist man zwar hinterher stets klüger als vorher. Aber es wäre doch zu prüfen, ob nicht auch mangelnde Vertrautheit mit den Prinzipien der Disposition zum Myokardinfarkt mit im Spiele gewesen ist. Auch bei gewissenhafter Beurteilung werden sich derartige Zwischenfälle niemals völlig vermeiden lassen. Die auf diesem Gebiet tätigen Gutachter sollten aber mit den heute wohl herausgearbeiteten Kennzeichen der Infarktgefährdung *(Hochrein)* vertraut sein.

Wie soll die Kraftfahrtauglichkeit eines Infarktpatienten beurteilt werden? Auch diese Entscheidung ist bei der prognostischen Unsicherheit nie risikolos. Wir pflegen zumindest bis zum Wiedereintritt der Arbeitsfähigkeit auch die Fähigkeit zur Führung eines Kraftfahrzeuges zu verneinen.

Es sei in dieser Erörterung auch kurz auf die ärztliche **Schweigepflicht** eingegangen: Das Schweigen des Arztes über fremde Geheimnisse, die er in Ausübung seines Berufes gewahr wird, ist nicht nur eine Standes- und Berufspflicht, sondern auch eine gesetzlich festgelegte Rechtspflicht, deren Verletzung auch gegen Bestimmungen des Strafgesetzbuches (§ 300 StGB) verstößt. — Wenn die Schweigepflicht sich auch prinzipiell auf jede Erkrankung des Patienten erstreckt, so macht man doch in der praktischen Handhabung meist Unterschiede: Eine Handverletzung, ein Schnupfen, auch etwa eine Gelbsucht werden leicht als etwas Indifferentes angesehen, das man kaum als hütenswertes Geheimnis des Patienten betrachtet. Es leuchtet dagegen ohne weiteres ein, daß man sich etwa bei einem Suizidversuch oder einer Geschlechtskrankheit völlig anders einstellt.

Betrachten wir nun unter diesem Aspekt den Herzinfarkt, so sollte man hier sehr vorsichtig sein. Ganz abgesehen davon, daß es genügend empfindliche Patienten gibt, die selbst eine Bagatellerkrankung geheimzuhalten wünschen, so wird man in manchen Berufsgruppen gewiß peinlich darauf achten, daß der erste Herzinfarkt nicht im Kreise der Konkurrenz publik wird.

Der Dramatiker *Friedrich Dürrenmatt* schildert in seinem Schauspiel „Die Panne" in wohl etwas überspitzter, aber sonst durchaus plausibler Weise, wie ein skrupelloser Geschäftsmann das Wissen um die Herzerkrankung seines Vorgesetzten und Konkurrenten planmäßig einsetzt, um durch zahlreiche Schwierigkeiten, Aufregungen und Skandale den Kranken körperlich und damit geschäftlich zu erledigen.

Die Mitteilung über einen Krankheitsbefund an die nächsten Familienangehörigen kann man zwar, juristisch gesprochen, meist wohl als „stillschweigend befugte Offenbarung" ansehen. Aber das gilt nicht ohne weiteres: Es sind ja auch Fälle denkbar, in denen Angehörige ein derartiges Wissen gegen den Patienten verwenden könnten. Zumindest wenn ein Kranker ausdrücklich dem Arzt verbietet, den nächsten Angehörigen Auskunft zu geben, ist er verpflichtet zu schweigen.

In den Fällen von Herzinfarkt, die durch Behandlung nicht mehr zu bessern sind, und bei denen der Arzt merkt, daß es zu Ende geht, kann sich sehr akut die Notwendigkeit zur Errichtung eines Testamentes ergeben. Auf die in diesem Zusammenhang geltende Aufklärungspflicht des Arztes wurde bereits hingewiesen.

Der Arzt sollte aber auch über den Bereich seines Faches hinaus die wichtigsten rechtlichen **Bestimmungen der Testamentserrichtung** kennen, was erfahrungsgemäß nicht die Regel ist: Gesetzt den Fall, ein Kranker wird nachts moribund in die Klinik eingeliefert — bei einem Herzinfarkt kein seltenes Ereignis — oder der Arzt wird draußen an das

Krankenlager gerufen, dann wird für die Testamentserrichtung ein Notar oft nicht mehr rechtzeitig herbeigeholt werden können. Weiß der Arzt dann nicht zu raten und zu helfen, dann hat er zwar nicht im medizinischen Bereich versagt und mag daher auch nicht regreßpflichtig sein. Versagt hat er aber zumindest als allgemein gebildete Persönlichkeit, die er in den Augen seiner Patienten auch heute noch verkörpert. Kann der Patient noch geordnet schreiben, dann könnte er noch ein ordentliches Privattestament abfassen, das aber als Ganzes eigenhändig geschrieben und unterschrieben werden muß. Der Patient darf also nicht nur diktieren und dann unterschreiben.

Sehr oft wird er aber selbst nicht mehr in Ruhe schreiben können. Ist dann ein Notar nicht rasch genug zu erreichen, und das wird oft der Fall sein, dann kommt als Nottestament das sogenannte „Drei-Zeugen-Testament“ in Betracht: Der Patient muß dazu vor drei Zeugen seinen Letzten Willen erklären. Praktisch werden als Zeugen dann z. B. der Arzt, die Nachtschwester und noch ein Pfleger in Frage kommen. Wichtig ist, daß Angehörige hier nicht als Zeugen fungieren dürfen (auch nicht Personen, die der Patient testamentarisch bedenken will). Über die Testamentserrichtung muß sofort eine Niederschrift verfaßt werden, die das Datum und die Namen der Zeugen enthält, die Personalien des Erblassers, eine kurze Schilderung der Situation und den von dem Kranken geäußerten Letzten Willen. Alle Zeugen und der Patient müssen dann unterschreiben. Unterschreibt dieser nicht, dann könnten nach seinem Tode hundert Zeugen übereinstimmend seinen Letzten Willen bekunden, dieser wäre jedoch rechtlich unwirksam.

Man sollte auch noch wissen, daß ein derart errichtetes Nottestament nach drei Monaten seine Gültigkeit verliert, wenn der Erblasser dann noch lebt. Es muß dann durch ein ordentliches Testament (handschriftlich oder Notar) ersetzt werden.

Besinnen wir uns noch einmal kurz auf die eingangs zitierten Worte des Hippokrates. Sie sind der beste Wegleiter, auch in den hier als möglich gezeigten Pflichtenkollisionen. Auch der Richter wird in der Regel die Gewissensentscheidung des Arztes respektieren, wenn darin das Bestreben erkennbar war, bei Abwägung der gegebenen Umstände gerecht zu handeln.

Schrifttum: Bornemann, K.: Prognose und Rehabilitation nach Myokardinfarkt. Med. Klin., 52, 31 (1957), S. 1321. — Büchner, F.: Der Eid des Hippokrates. Herder, Freiburg (1947). — Dahm, G.: Deutsches Recht. Stuttgart (1951). — Ebermayer, L.: Der Arzt im Recht. Thieme, Leipzig (1930). — Gerfeldt, E.: Ärztliche Standskunde. Nölke, Hamburg (1947). — Hochrein, M. u. Schleicher, I.: Herz- und Kreislauferkrankungen. Steinkopff, Darmstadt (1959); Unternehmerkrankheit, Entstehung und Behandlung, 2. Aufl. Verlag Thieme, Stuttgart (1955); Wie erhalte ich mein Herz gesund? Kohlhammer, Stuttgart (1955). — Hübner, A. u. Drost, H.: Ärztliches Haftpflichtrecht. Springer, Berlin. — Janssen, H. J.: Die Haftpflicht des Arztes. Handbuch für den bayerischen Arzt, Arztrecht München. — Kapferer, R.: Hippokrates-Fibel. Stuttgart (1943). — Koenigsfeld, H.: Versicherungsmedizin. Thieme, Leipzig; Ärztliches Rechtsbrevier. Lehmann, München (1958). — Schröder, B.: Deutscher Rechtsspiegel. München (1958). — Thiersch, F.: Beiträge zur ärztlichen Rechtskunde. Ärzteverlag, Gießen (1950). — Wetzel, H.: Das atypische Ekg beim Herzinfarkt. Med. Klin., 52, 31 (1957), S. 1326.

Anschr. d. Verf.: Dr. Dr. W. Bappert, Med. Klinik d. Städt. Krhs., Ludwigshafen/Rh.

DK 616.127 - 005.8 : 614.25 : 34

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Klinisch-Chemischen Abteilung an der Chirurg. Klinik der Universität München (Vorstand: Prof. Dr. Dr. med. *E. Werle*)

Bestimmung des Kallikrein-Inaktivators „Trasylol®“ im Blut und in Organen und seine Verteilung nach Injektionen

von E. WERLE und I. TRAUTSCHOLD

Zusammenfassung: Es wird eine auch für klinische Fragestellungen geeignete Methode zur quantitativen Bestimmung des Kallikrein-Inaktivators (Trasylol) im Blut nach parenteraler Verabreichung angegeben und ihre Brauchbarkeit anhand von Tierexperimenten nachgewiesen.

Summary: The Determination of the Kallikrein-inactivator "Trasylol" in the Blood and Organs and its Distribution after Injection. A method for the quantitative determination of the Kallikrein-inactivator (Trasylol) in the blood after parenteral administration, which is also suitable for clinical use, is described. Its usefulness is demonstrated by means of animal experiments.

Résumé: Dosage de l'inactivateur de callicréine « Trasylol » dans le sang et les organes et sa répartition après des injections. Les auteurs indiquent une méthode de dosage de l'inactivateur de callicréine (Trasylol) dans le sang après administration parentérale, méthode susceptible de s'adapter également aux problèmes cliniques, et démontrent son utilisabilité à la lumière d'expérimentations animales.

Der Kallikrein-Inaktivator aus Rinderparotisdrüsen wird in Form des Trasylol*) unter verschiedenen Indikationen (1) parenteral verabreicht. Daraus ergab sich die Notwendigkeit einer Bestimmungsmethode für den Kallikrein-Inaktivator in Blut und Gewebssäften. Eine quantitative Bestimmung mit relativ hoher Fehlerbreite war bisher nur für reine Inaktivatorlösungen durch Messung der kallikreininaktivierenden Wirkung am Blutdruck des narkotisierten Hundes möglich.

*) „Trasylol“ ist Warenzeichen der Farbenfabriken *Bayer* Aktiengesellschaft.

Eine qualitative Bestimmung beruht auf der Tatsache, daß Trasylol das Fibrinolysin (Plasmin) zu hemmen vermag. Diese Hemmung wird am Thrombelastogramm sichtbar (1d).

Die von uns ausgearbeitete neue photometrische **Methode der Aktivitätsbestimmung des Kallikreins** und seiner Inaktivatoren (2)**) hat sich auch in etwas modifizierter Form für die Bestimmung des freien Inaktivators im Blut, in Körpersäften, in Geweben und im Harn nach Trasylolverabreichung als sehr brauchbar erwiesen. Wir haben festgestellt, daß bei Enteiweißung von mit Trasylol versetztem Vollblut oder von Organhomogenaten mit Perchlorsäure der Inaktivator quantitativ im Überstand verbleibt und dort nach Neutralisation und Ausfällen des Perchlorats verlustfrei, noch in einer Konzentration von 0,1 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml nachgewiesen werden kann. Der Inaktivator wird durch die Blutenzyme auch nach längerer Inkubationszeit bei 37° nicht abgebaut; er kann daher in Blutproben, die bereits mehrere Stunden gestanden haben, noch quantitativ nachgewiesen werden. Arterielles Zitratvollblut wurde mit 10 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml Blut versetzt und nach 60 Min. langer Inkubation bei 37° auf die Inaktivatorverteilung im Plasma und in den Erythrozyten untersucht. Im enteiweißten Plasma wurde fast die gesamte Inaktivatoraktivität wiedergefunden, während die Erythrozyten nur Spuren des Inaktivators enthielten.

Zur Prüfung der Brauchbarkeit der Methode untersuchten wir die Verteilung des Trasylols nach intravenöser, intramuskulärer und intraperitonealer Injektion sowie nach Dauerinfusion im Blut und in Organen des Hundes und der Ratte. Die Versuche wurden an narkotisierten Hunden durchgeführt. Die verwendete Gesamtdosis lag bei 1000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/kg Körpergewicht.

Methoden und Auswertung

Zu bestimmten Zeiten nach Trasylol-Injektion werden je 5 ml Blut entnommen, mit 5,0 ml 6%iger kalter Perchlorsäure versetzt und gut durchgemischt. Es wird kurz zentrifugiert und ein aliquoter Teil (V_1) des klaren Überstandes mit 2n KOH neutralisiert (V_2). Nach kurzem Stehen bei 0° wird von dem $KClO_4$-Niederschlag abdekantiert und dieser neutralisierte Überstand zur Inaktivatorbestimmung (V_3) mit einer bekannten Kallikreinmenge (V_4) 30 Min. bei 37° und pH 8,0 inkubiert. Die Bestimmung der Kallikreinaktivität mit und ohne Inaktivator und damit der Hemmung (H) wird an der Benzoylargininäthylester-Spaltung durch Kallikrein gemessen. Sie ist an anderer Stelle beschrieben (2)***). Die Inaktivatorkonzentration ist hierbei so zu wählen, daß die Hemmung unter 50% liegt, da die Hemmung nur bis zu 50% der Inaktivatorkonzentration proportional ist. Die Kallikrein-Inaktivator-Einheit ist diejenige Menge Inaktivator, die 2 Kallikrein-Einheiten in 1 Std. bei pH 8 und 37° zur Hälfte zu inaktivieren vermag. Die Berechnung der Inaktivatormenge im Blut erfolgt nach der Formel:

$$\frac{V_2 \cdot H \cdot V_4}{V_1 \cdot V_3 \cdot 50} = \text{Kallikrein-Inaktivator-Einheit/ml Blut.}$$

V_1 = Volumen zur Neutralisation in ml
V_2 = Volumen nach Neutralisation in ml
V_3 = Volumen zur Inkubation mit Kallikrein in ml
V_4 = eingesetzte Kallikreinmenge in Kallikrein-Einheiten
H = Hemmung in %.

Zur Berechnung des Inaktivatorgehaltes/g Gewebe in Organhomogenaten muß das Ergebnis noch mit dem Faktor der Verdünnung, mit der das Gewebe homogenisiert wurde, multipliziert werden. Das Verhalten des Trasylolspiegels im Blut nach verschiedenen Arten der Verabreichung ist in Abb. 1 wiedergegeben. Danach ergab sich unmittelbar nach i.v. Injektion der oben angegebenen Trasylolmenge z. B. ein Blutspiegel von rund 15 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml, der in der 1. Stunde bis auf 4 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml abfiel. Nach 5 Stdn. fand sich immer noch 1 Kallikrein-Inaktivator-Einheit/ml. Ähnliche Werte ergaben sich bei Wiederholung der Versuche. Die intramuskuläre Injektion erfolgte in 3 Depots in die Muskulatur des Oberschenkels. In den ersten 30 Minuten nach Verabreichung war Trasylol im Blut nicht nachweisbar. Nach einer Stunde war ein Maximum von rund 3,5 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml erreicht. 2 Std. nach der Injektion fand sich nur mehr 1 Kallikrein-Inaktivator-Einheit/ml, d. h., daß die Abnahme rascher erfolgt als nach i.v. Injektion. Integriert man die über 5 Std. nach i.v. Injektion wirksame freie Inaktivatormenge im Blut und setzt sie gleich 100%, so sind nach einer intramuskulären Injektion nur ungefähr 30% wirksam geworden.

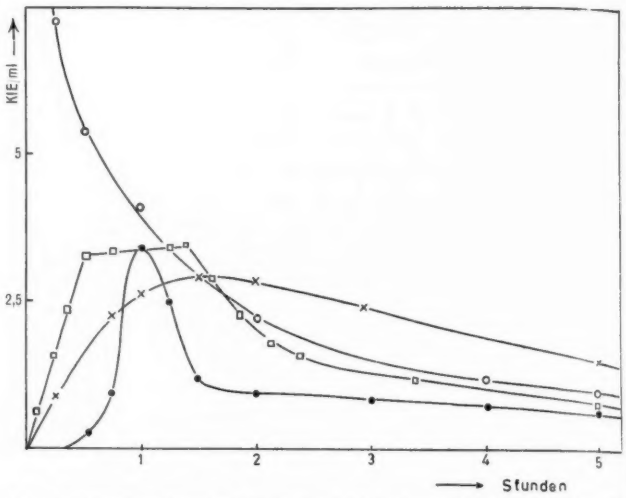


Abb. 1: Konzentration des Kallikrein-Inaktivators (Trasylol) im Blut des narkotisierten Hundes nach Verabreichung von 1000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/kg Körpergewicht:

—o—o— Intravenös —x—x— Intraperitoneal
—•—•— Intramuskulär —□—□— Infusion

Wesentlich günstiger liegen die Verhältnisse nach intraperitonealer Injektion. Es erfolgt ein sofortiger Anstieg der Inaktivatorkonzentration im Blut mit einem Maximum von 3 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml nach 90 Min. Die Abnahme erfolgt nur langsam. Der 5-Stunden-Wert beträgt immer noch 1,5 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml. Der wirksame Anteil des Inaktivators beträgt nach intraperitonealer Injektion etwa 75%.

Die Infusion des Inaktivators erfolgte mit konstanter Geschwindigkeit während 82 Min. Ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Eliminierung stellte sich nach ½ Std. ein mit ca. 3,5 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml, das bis zum Ende der Infusion erhalten blieb; danach sank der Inaktivatorspiegel verhältnismäßig rasch wieder ab. Der Wirkungsgrad im Vergleich zur i.v. Injektion beträgt rund 65%.

Von allen Applikationsarten erscheint die intravenöse am geeignetsten, da sie einen sofortigen hohen Trasylolspiegel ergibt, der nicht rascher abfällt als nach den anderen Arten der Verabreichung. Der Abfall des Inaktivatorgehaltes im Blut nach einer Trasylol-Infusion wurde an 3 Patienten verfolgt:

Patient 1 erhielt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 25 000 Einheiten Trasylol im Verlauf von 30 Min. infundiert.

**) Sie gründet sich auf die Fähigkeit des Kallikreins, Benzoylargininäthylester esterolytisch zu spalten. Der Verlauf der Spaltung kann an Hand von Extinktionsmessungen bei 253 mμ verfolgt werden.

***) Der in den enteiweißten Lösungen enthaltene Inaktivator kann auch auf Grund der Tatsache bestimmt werden, daß er die proteolytische Wirkung von Trypsin zu hemmen vermag (3).

Ein Trasylolgehalt im Blut 24 Std. nach der letzten Infusion war nicht nachzuweisen.

Patient 2 bekam am 1. Tag 25 000 und am folgenden Tag 50 000 Einheiten infundiert. Die Abnahme des Inaktivatorgehaltes ist in Tab. 1 wiedergegeben.

Proben des 24-Stunden-Urins beider Patienten, deren Harnausscheidung normal verlief, waren frei von Trasylol.

An Blutproben eines Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, der mit Trasylol behandelt wurde*), konnten wir ebenfalls die klinische Brauchbarkeit der Methode erweisen (Tab. 1). Es zeigte sich, daß die Abnahme im Blut von Patient 3

Tabelle 1

Inaktivatorgehalt im Serum von Patienten nach Verabreichung hoher Dosen Trasylol

Patient Nr.	Tag	Verabreichte Inaktivator-dosis i. v.	Inaktivatorgehalt/ml Serum		
			Vor Infusion	Nach Infusion	1 Std. nach Infusion
2	1	25 000	0	3	1,5
	2	50 000	0	7,5	3,5
	3	0	0,2	—	—
3	1	15 000	0	2	
	2	30 000	0,75	5	
	3	45 000	1,1	10	
	4	60 000	2,4	19,5	
	5	0	—	—	
	6	0	4,4	—	

wesentlich langsamer erfolgte als bei Patient 2 und im Tierversuch und jeweils 24 Std. nach der Injektion noch ein, von der Höhe der vorangegangenen Dosis abhängiger Rest an Inaktivator aktiv im Blut kreiste. Eine Harnprobe des Patienten am 3. Tag der Trasylolverabreichung war frei von Inaktivator. Möglicherweise beruhte die verzögerte Eliminierung des Trasylols aus dem Blut auf einer bestehenden Niereninsuffizienz.

*) Wir verdanken die Blutproben Herrn Prof. Dr. med. *M. M. Forell*, II. Med. Univ.-Klinik, München.

Zur vorläufigen Orientierung über den Verbleib des Inaktivators im Organismus haben wir bei den Versuchen am Hund den Urin auf Inaktivatorgehalt getestet und dabei nur geringe Mengen gefunden, dagegen war er in einigen Organen, wie z. B. Leber und Niere, angereichert.

Bei 2 Versuchshunden wurde die gleiche Trasyloldosis einige Stunden nach einer ersten Injektion wiederholt. Nach der 2. Injektion, einmal i.v. und einmal intramuskulär, war die Geschwindigkeit der Eliminierung des Inaktivators aus dem Blut gegenüber den Verhältnissen nach der ersten Injektion nicht verändert.

Zur Untersuchung der Inaktivatorausscheidung im Harn wurden sehr hohe Dosen injiziert, um trotz eines ev. fermentativen Abbaues des Inaktivators noch eine Ausscheidung feststellen zu können. Dazu wurden bei Ratten an aufeinanderfolgenden Tagen je zweimal 15 000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten i.v. injiziert. Der Blutspiegel nach einer solchen Injektion betrug ca. 5 Min. nach der Injektion nur mehr 250 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml Blut. Bei der Ratte verschwindet somit der Inaktivator sehr rasch aus dem Blut. Der 24-Stunden-Urin (etwa 10 ml) von Tieren, denen 30 000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten verabreicht wurden, enthielt bis zu 500 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/ml. Die Organe der Tiere zeigten kurze Zeit nach der Injektion einen hohen Inaktivatorgehalt, der in der Niere mit ca. 4000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/g gegenüber z. B. 600 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/g Leber und 450 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten/g Milz am höchsten war. Daraus folgt, daß die Ausscheidung von unzerstörtem Inaktivator, zumindest bei der Ratte, über die Niere erfolgt. Da die Inaktivatorbilanz nicht aufgeht, scheint der Inaktivator im Organismus z. T. abgebaut zu werden.

Frl. *R. Zill* danken wir für gewissenhafte Mitarbeit.

Schrifttum: 1a. Werle, E., Tauber, K., Hartenbach, W. u. Forell, M. M.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1265; b. Bedacht, R.: Ärztl. Forsch., 12 (1958), S. 371; Ärztl. Praxis, 10 (1958), S. 1212; c. Forell, M. M. u. Maurer, G.: Vorträge auf dem Deutsch. Chir. Kongreß, München, 1959; d. Marx, R., Clemente, P., Werle, E. u. Appel, W.: Blut, 5 (1959), S. 367; ebenda im Druck; e. Asang, E.: Langenbeck's Arch. klin. Chir., 294 (1960), S. 83; f. Koslowski, L. u. Waschkeit, G.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 1219. — 2. Trautschold, I. u. Werle, E.: Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem., im Druck. — 3. Werle, E., Maier, L. u. Ringelmann, E.: Naturwissensch., 39 (1952), S. 328; Werle, E. u. Appel, W.: Z. Naturforschg., 14b (1959), S. 385 u. 648.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. Dr. med. E. Werle u. Dr. rer nat. I. Trautschold, Chirurg. Univ.-Klinik, München 15, Nußbaumstr. 20.

DK 545 : 612.129 : 615.361.37

TECHNIK

Aus dem Saale-Sanatorium der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte, Bad Kissingen (Chefarzt: Dr. med. *H. Brügel*)

Eine einfache Nadel zur Anlage des Pneumoperitoneums

von H. BRÜGEL

Zusammenfassung: Um bei der Bauchpunktion Anstechen des Netzes und Netzemphysem bei der Lufteinblasung zu vermeiden, wurde die abgebildete verbesserte *Goetze*-Nadel konstruiert. Nach Ersatz des spitzen Trokars durch den mit Rundung abgedichteten decken sich die beiden seitlichen Öffnungen und lassen die eingeblasene Luft nur hier entweichen.

Summary: A simple Needle for Application of the Pneumoperitoneum. In order to avoid piercing of the omentum and of the omental emphysema during insufflation, the illustrated, improved *Goetze*-needle has been developed. After substitution of the pointed trocar by a roundly obturated one (blind end), the two lateral apertures cover each other, thus permitting the insufflated air to escape only laterally.

Résumé: Une aiguille simple pour la pratique du pneumopéritoine. En vue d'éviter, dans la ponction abdominale, de léser l'épiploon et l'emphysème lors de l'insufflation d'air, l'auteur a conçu l'aiguille perfectionnée de *Goetze*. Après avoir échangé le trocart acéré contre celui étanché par une courbure, les deux orifices latéraux coïncident et ne laissent échapper l'air insufflé qu'à cet endroit.

Bei der Durchführung von **Laparoskopien** wird zur **Anlage des Pneumoperitoneums** meist die (zur Pneumothoraxanlage übliche) *Denecke-Nadel* verwendet (1). Es kann kein Zweifel bestehen, daß mit dieser Nadel die einwandfreie Anlage eines Pneumoperitoneums gut möglich ist. Jeder, der viele Laparoskopien durchgeführt hat, weiß jedoch, daß es sich auch bei aller Vorsicht nicht völlig vermeiden läßt, daß gelegentlich Netz anpunktiert wird.

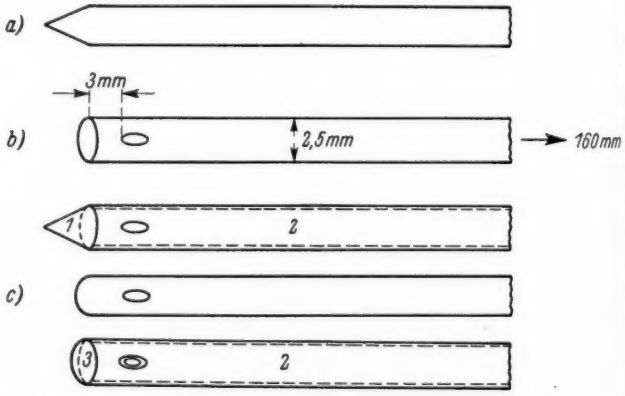
Meist macht sich ein solches Vorkommnis so bemerkbar: Bei Verwendung einer 150-ccm-Spritze zur Luftauffüllung ist der für die Einblasung benötigte Druck relativ groß; benützt man einen Pneumothorax-Anlage-Apparat, so werden höhere Druckwerte angezeigt, als normalerweise zur Beobachtung kommen, oder es treten beim Ein- und Ausatmen am Manometer des Pneumothorax-Apparates keine Druckschwankungen auf oder die Einlaufgeschwindigkeit der Luft bzw. des Sauerstoffes ist verlangsamt. — Auch bei Beachtung aller dieser Zeichen kommt es jedoch hin und wieder vor, daß Luft oder Sauerstoff in das Netz eingeblasen wird und sich ein Netzemphysem entwickelt.

Um derartige Komplikationen zu vermeiden, hat *Goetze* (2) eine automatische Nadel angegeben. Auch *Verres* (3) hat eine Nadel konstruiert, bei der sozusagen automatisch eine richtige Lage der Nadel gewährleistet sein soll.

Nicht immer ist jedoch ein solcher Automatismus von Vorteil, und manche Untersucher ziehen eine Nadel vor, bei der das Gefühl der richtigen Einführung manuell spürbar bleibt. Außerdem hatten persönliche Erfahrungen gezeigt, daß auch diesen beiden automatischen Nadeln gewisse Nachteile anhaften.

Aus diesem Grunde verwenden wir seit einiger Zeit eine Nadel, die so konstruiert ist, daß zwar die Einführung nicht automatisch erfolgt, bei der aber eine Luftaufblasung des Netzes auch dann nicht erfolgt, wenn versehentlich Netz anpunktiert sein sollte:

Die Nadel besteht aus einer Hülse (s. Abb.), die am vorderen Ende seitlich eine kleine Öffnung für den Luftaustritt hat. Um die Hülse durch die Bauchdecken in die Bauchhöhle einführen zu können, wird zunächst in die Hülse ein vorne spitz zulaufender Trokar (1) eingeführt. Der Durchmesser der Nadel ist absichtlich relativ stark gehalten, da bei einer solchen Dicke



3teiliger Trokar zur Anlage des Pneumoperitoneums.

beim Durchtritt der Nadelspitze durch das Peritoneum parietale der vorher bestehende Widerstand plötzlich ruckartig nachläßt und damit die richtige Lage der Nadel angezeigt wird. Befindet sich die Nadel nun im Peritonealraum, so wird der spitz zulaufende Trokar (a) entfernt und durch einen vorne blind endenden Trokar (c) ersetzt; eine am vorderen Ende seitlich vorhandene Öffnung kommt genau an die Stelle zu liegen, wo sich die seitliche Öffnung der Hülse (b) befindet. Einströmender Sauerstoff verläßt daher die Nadel nicht durch die Spitze, sondern seitlich.

Wurde versehentlich Netz anpunktiert, so führt der seitliche Luftaustritt dazu, daß trotz Netzpunktion ein Netzemphysem nicht entsteht.

Wir haben vor Einführung dieser Nadel mehr als 1000, mit der neuen Nadel*) über 200 Laparoskopien durchgeführt und können feststellen, daß die Verwendung dieser Nadel die Anlage des Pneumoperitoneums erheblich erleichtert und gefahrloser gestaltet.

*) Zu beziehen durch: Firma *Döll & Klenk*, Frankfurt/Main-Zeilsheim, Westhöchster Straße 61.

Schrifttum: 1. Gebauer, A.: Das diagnostische Pneumoperitoneum. Stuttgart (1959). — 2. Goetze, O.: Dtsch. med. Wschr. (1919), Nr. 18. — 3. Verres, O.: Verh. Schweiz. Ges. Gastroenterologie, Zürich (1960).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Brügel, Bad Kissingen, Saale-Sanatorium.

DK 616.381 - 072.3 : 615.473

AUSSPRACHE

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik in Freiburg i. Br. (Direktor: Professor Dr. med. *H. Krauss*) und der Pharmakologischen Abteilung der ASTA-Werke AG, Chemische Fabrik, Brackwede (Westf.) (Leiter: Professor Dr. med. *N. Brock*)

Zum Wirkungsmechanismus von Stilboestroldiphosphat (Honvan) beim Prostata-Karzinom

Schlußwort zu den Bemerkungen von *W. Hohlweg* und *G. Dörner* in dieser Zeitschrift (1960), Nr. 52, S. 2603

von H. DRUCKREY u. N. BROCK

Zusammenfassung: Die Behauptung von *Hohlweg* u. *Dörner*, wir hätten ihre Argumente fragmentarisch entstellt oder unerwähnt gelassen, muß zurückgewiesen werden. Zur Sache stellen wir folgendes fest:

1. Stilboestroldiphosphat (StDP) wird durch die Phosphatase der Prostata unter Freisetzung von Stilboestrol gespalten.

2. Nach ausreichenden Dosen von StDP ist eine Anreicherung von freiem Stilboestrol in der Prostata bzw. im Prostatakarzinom nachweisbar.

3. Stilboestrol ist nicht nur an isoliertem Prostatagewebe (Gewebsschnitte oder Gewebekulturen) wirksam, sondern wirkt auch an anderen — normalen und malignen — Zellen als starkes Mitosegift, hat also direkte zelluläre Wirkungen.

4. Es besteht keine Parallelität zwischen der antigonadotropen oder oestrogenen Wirkung des StDP und seiner therapeutischen Wirkung beim Prostatakarzinom.

5. Das weitgehende Fehlen von Nebenwirkungen besonders auf die Brustdrüse bei starkem therapeutischem Effekt auf den Prostatakrebs beruht nicht auf einer inversen Reaktion, sondern spricht für eine lokale, d. h. tumorspezifische Wirkung des StDP.

6. StDP führt auch an oestrogenresistenten Patienten und ebenso auch nach operativer Kastration noch zu therapeutischen Erfolgen bei Prostatakrebs.

7. Die neuerdings von *Hohlweg* u. *Dörner* angegebene Stimulierung der Nebennieren durch StDP konnte von uns nicht berücksichtigt werden, weil die zitierten Veröffentlichungen noch nicht erschienen waren. Da *Huggins* gerade die Entfernung der Nebennieren bei Prostatakrebs empfiehlt, dürfte die therapeutische Bedeutung eines die Nebennierenrinde stimulierenden Effektes noch zu klären sein.

Summary: The Mode of Action of Stilboestrol Diphosphate (Honvan) in Carcinoma of the Prostate. The statement by Hohlweg and Dörner that we have either misrepresented or omitted parts of their argument must be refuted. We take a firm stand on the following points:

1. Stilboestrol diphosphate (StDP) is split by the phosphatase of the prostate with the liberation of stilboestrol.

2. After sufficient doses of StDP an accumulation of free stilboestrol in the prostatic carcinoma can be demonstrated.

3. Stilboestrol acts as a strong inhibitor of mitosis, not only in isolated prostatic tissue (tissue sections or tissue cultures), but also in normal and malignant cells; it therefore has a direct action on the cells.

4. There is no parallelism between the antigonadotropic and the oestrogenic actions of StDP and its therapeutic effect on carcinoma of the prostate.

5. The very rare incidence of side-effects, particularly in the mammae, supports the view that the strong therapeutic effect of StDP in carcinoma of the prostate is not due to an inverse reaction but to a more specific local tumour-specific action.

6. StDP is successful in carcinoma of the prostate even in oestrogen resistant patients and after operative castration.

7. The stimulation of the adrenals with StDP recently described by Hohlweg and Dörner, could not be considered by us as the papers had not yet been published. Since Huggins recommends the removal of the adrenals in carcinoma of the prostate, the therapeutic importance of this adrenal-stimulating effect must be clarified.

Résumé: A propos du mécanisme d'action du biphosphate de stilboestrol (Honvan) dans le cancer de la prostate. L'assertion de *Hohlweg* et de *Dörner*, d'après laquelle les auteurs auraient, fragmentairement, dénaturé ou passé sous silence leurs arguments, doit être réfutée. A ce propos, ce qui suit doit être établi:

1° Le biphosphate de stilboestrol (StDP) est dédoublé par la phosphatase de la prostate avec libération de stilboestrol.

2° Après administration de doses suffisantes de StDP, une concentration de stilboestrol libre peut être démontrée dans le prostate, respectivement dans le cancer de la prostate.

3° Le stilboestrol n'est pas seulement efficace sur le tissu prostatique isolé (coupes tissulaires ou cultures tissulaires), mais agit également sur d'autres cellules — normales et malignes — en tant que poison mitotique intense et a, par conséquent, des actions cellulaires directes.

4° Il n'existe aucun parallélisme entre l'action antigonadotrope ou oestrogène du StDP et son action thérapeutique dans le cancer de la prostate.

5° La carence, dans une large mesure, d'effets secondaires, en particulier sur la glande mammaire, parallèlement à un effet thérapeutique intense sur le cancer de la prostate, ne repose pas sur une réaction inverse, mais plaide en faveur d'une action plutôt spécifique du StDP.

6° Le StDP, même sur des malades résistants aux oestrogènes, de même qu'après castration opératoire, aboutit encore à des succès thérapeutiques dans le cancer de la prostate.

7° La stimulation par le StDP des surrénales, récemment signalée par *Hohlweg* et *Dörner*, n'a pas pu être retenue par les auteurs, vu que les publications citées n'avaient pas encore paru. Etant donné que *Huggins* précisément recommande l'ablation des surrénales dans le cancer de la prostate, l'élucidation de l'effet thérapeutique et son importance apparaissent comme nécessaires.

Die Bemerkungen von *Hohlweg* u. *Dörner* in dieser Zeitschrift vom 23. Dezember 1960 zu unserer Arbeit (7) sind uns erst nach der Veröffentlichung bekanntgeworden, so daß wir nur mit zeitlicher Verzögerung dazu Stellung nehmen können. Trotz grundsätzlicher Bedenken gegen polemische Abhandlungen im wissenschaftlichen Schrifttum, um die es sich hier offenbar handelt, zwingt uns der ungewöhnliche Vorwurf, „fragmentarisch entstellte" Argumente gebraucht zu haben, doch zu einem sachlich begründeten Schlußwort.

Bei der Erwähnung der Arbeit von *Segal, Marberger* u. *Flocks* beschränkten wir uns absichtlich auf die Wiedergabe der zahlenmäßigen Untersuchungsergebnisse und ließen dabei, wie dies wissenschaftlich üblich ist, die subjektive Deutung der Autoren außer Betracht. Die Untersuchungen von *Segal u. Mitarb.* bewiesen, daß Stilboestrol bei ausreichender Dosierung von Stilboestroldiphosphat (StDP) in der menschlichen Prostata im Vergleich zu anderen Organen (Muskulatur, Fettgewebe) bis zum 100fachen angereichert wird. Unter Berücksichtigung dieser Befunde schreiben *Segal u. Mitarb.* in der gleichen Arbeit „From the results of this experiment and the known biochemical properties of prostatic tissue, it seems reasonable to assume that dephosphorylation at the tissue level was the major contributory mechanism in liberating free stilbestrol from the diphosphate-ester". Die Hydrolyse des Stilboestroldiphosphats ist abhängig von der Konzentration der sauren Phosphatase im Tumorgewebe. „If this is true, as seems likely, the basic principle for the clinical use of stilbestrol diphosphate seems to be well-founded."

Hohlweg u. *Dörner* haben in ihren verschiedenen Stellungnahmen zum Problem des Wirkungsmechanismus von Stilboestroldiphosphat diese wichtigen Befunde der amerikanischen Autoren nicht berücksichtigt. Wenn sie einseitig nur die Ergebnisse herausstellen, nach denen eine Anreicherung von Stilboestrol im Prostatagewebe zeitlich begrenzt ist, so verschweigen sie, daß die aus diesen Befunden sich ableitenden Schlußfolgerungen von *Segal u. Mitarb.* sich nur auf das Problem der früher vermuteten Depotwirkung und nicht auf die grundsätzliche Frage der enzymatischen Spaltung von StDP im Prostatagewebe beziehen.

Im übrigen steht dem Befund von *Segal u. Mitarb.*, daß eine erhebliche Anreicherung von Stilboestrol nach Gabe von StDP nur vorübergehend, d. h. 3—8 Stunden nach Injektion von StDP, zu beobachten ist und daß somit eine länger anhaltende Depotwirkung nicht zustande kommt, in völliger Übereinstimmung mit allen klinischen Beobachtungen, wonach für eine wirksame Behandlung des Prostatakarzinoms tägliche Injektionen von StDP notwendig sind.

Damit wird aber die Frage des Wirkmechanismus von StDP nur am Rande berührt. Entscheidend hierfür ist vielmehr der Nachweis, daß entsprechend den theoretischen Vorstellungen (9) nach Gabe von StDP im Prostatakrebsgewebe eine enzymatische Hydrolyse dieser Verbindung erfolgt und daß das hierbei freigesetzte Spaltprodukt Stilboestrol als Diphenol direkte zelluläre Wirkungen ausübt.

Die Spaltung von StDP in der Prostata (4, 9) ist in den letzten Jahren in verschiedenen Arbeitskreisen bestätigt worden (11, 21).

So konnten *Purvis* u. *Denstedt* nachweisen, daß sogar 0,16% der injizierten StDP-Dosis sich als freies Stilboestrol in der Prostata wiederfinden ließ. Auch *Ghaleb* kam bei Untersuchungen mit ^{14}C-markiertem Stilboestrol und ^{14}C-markiertem Stilboestroldiphosphat zu dem prinzipiell gleichen Ergebnis; bei Patienten mit Prostatakarzinom fand sich nach Gabe von Stilboestroldiphosphat eine deutliche Anreicherung an freiem Stilboestrol im Prostatagewebe, nach Applikation von Stilboestrol selbst dagegen nicht: „With the phosphate-ester there was considerable localisation in the prostate, mainly in the form of free stilbestrol. This probably results from hydrolysis of the ester by the acid phosphatase in the prostate. With free stilbestrol there was no such localisation."

Damit dürften die abweichenden Ergebnisse von *Hohlweg* u. *Groot-Wassink* wohl als widerlegt angesehen werden. Jedenfalls kann die Tatsache der Spaltung von StDP durch die Prostata-Phosphatase und ebenso die Anreicherung des freigesetzten Stilboestrols in der Prostata auch von *Hohlweg* u. *Dörner* jetzt nicht mehr bestritten werden.

Dagegen wird erneut behauptet, daß das StDP — ebenso wie das Stilboestroldisulfat — lediglich eine ihrem Gehalt an Stilboestrol entsprechende oestrogene und antigonadotrope Wirkung hätte und daß diese für den therapeutischen Effekt bei Prostatakrebs allein verantwortlich seien. Dem widersprechen aber sowohl experimentelle als auch klinische Ergebnisse. Das geht sogar aus den Beobachtungen von *Hohlweg* u. *Groot-Wassink* selbst hervor. Wir haben die wichtigsten Daten dieser Autoren in der Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Abnahme der durchschnittlichen Organgewichte von Hoden und Prostata bei Ratten nach gleichen Dosen (20 mg) verschiedener Stilboestrol-Verbindungen (nach [14] Abb. 2 und Abb. 4. Zum Vergleich wurden die jeweils tiefsten Punkte der Originalkurve herangezogen).

	Abnahme der Organgewichte, ausgedrückt in Prozenten des Ausgangswertes	
	Hoden	Prostata
Dimethoxystilboestrol	83	90
Stilboestroldiphosphat	25	65
Stilboestroldisulfat	8	23

Aus ihr kann jeder unbefangene Leser nur feststellen, daß die antigonadotrope Wirkung, gemessen an der Abnahme der Hodengewichte, beim StDP auffallend geringer ist als beim Dimethoxystilboestrol. Beim Stilboestroldisulfat fehlt sie nahezu ganz. An der Prostata hingegen ist das StDP fast 3fach stärker wirksam als am Hoden. Es besteht also keine Parallelität zwischen der antigonadotropen Wirkung auf die Hoden und der Wirkung auf die Prostata.

Die Divergenz zwischen der oestrogenen Wirkung einerseits und dem Effekt auf das Prostatakarzinom andererseits geht am überzeugendsten aus der klinischen Erfahrung hervor. Während bei der Therapie mit freien Oestrogenen regelmäßig eine oft hochgradige Gynäkomastie auftritt, kommt diese beim StDP trotz starker Wirkung auf das Prostatakarzinom selten und auch nur geringgradig vor. *Purvis* u. *Denstedt* sprechen in dieser Hinsicht von der „perplexing question why no side effects are observed upon administration of Honvol" (= StDP). *Hohlweg* u. *Dörner* führen nun zur Stütze ihrer Auffassung an, daß nach hohen Oestrogen-Dosen, wie sie ja bei der StDP-Therapie angewendet werden, eine geringere Brustentwicklung auftreten kann als nach kleineren. Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, daß die zusätzliche Gabe von freien Oestrogenen auch an StDP-behandelten Patienten zu einer Gynäkomastie führt (24). Damit ist die von *Hohlweg* u. *Dörner* versuchte Deutung unhaltbar. So bleibt nur die Tatsache festzustellen, daß die therapeutische Wirkung des StDP auf das Prostatakarzinom und seine Metastasen weitaus stärker ist als seine stimulierende Wirkung auf die Brustdrüsen, während das für die freien Oestrogene nicht gilt. Es liegt also schon eine mehr spezifische, „gezielte" Wirkung vor.

Im gleichen Sinne spricht die gesicherte und auch von unseren Kritikern eingeräumte Erfahrung, daß Prostatakarzinome, die gegenüber freien Oestrogenen resistent sind oder resistent geworden sind, oft auf StDP noch ausgezeichnet ansprechen können und für mehrere Jahre ansprechbar bleiben. Die Vermutung, daß die Resistenz nur auf einer Gewöhnung und Anpassung der

Hypophyse an den erhöhten Oestrogen-Spiegel beruhe, kann nicht überzeugen, denn es ist nicht einzusehen, warum die Hypophyse sich nicht auch an StDP gewöhnen soll, wenn seine Wirkung doch nur auf dem Oestrogen-Gehalt beruht, wie es *Hohlweg* u. *Dörner* meinen.

Die Beobachtung, daß selbst nach operativer Kastration durch StDP beim Prostatakrebs noch therapeutische Erfolge erzielt werden können, wird von unseren Kritikern nicht bestritten. Sie spricht überzeugend gegen ihre Annahme, daß allein der antigonadotrope Effekt maßgebend ist. *Hohlweg* u. *Dörner* scheinen selbst Zweifel daran zu haben; denn sie führen jetzt als zusätzliche Erklärung eine Stimulierung der ACTH-Inkretion in der Hypophyse durch StDP und damit eine gesteigerte Glukokortikoid-Aktivität der Nebennieren an. Dieser neue Befund sollte in seiner Bedeutung für die Therapie des Prostatakrebses jedoch zunächst noch geklärt und nicht von vornherein kritiklos überschätzt werden, wie dies von *Hohlweg* u. *Dörner* geschieht; denn schließlich ist von *Huggins* u. *Bergenstal* gerade ein gegenteilig sich auswirkender Eingriff, nämlich die operative Entfernung der Nebennieren beim Prostatakrebs, empfohlen worden, und weiterhin werden mit ähnlicher Zielsetzung seit langem Cortison und Cortisonderivate in hoher Dosierung therapeutisch verabfolgt, um hierdurch eine Ausschaltung der Nebennierenrinden-Funktion und damit eine „unblutige Adrenalektomie" zu erzielen. Diese Beispiele zeigen, daß eine einheitliche Betrachtung der bisherigen Befunde noch nicht möglich, daß vielmehr eine weitere experimentelle Klärung der angeschnittenen Probleme erforderlich ist. Auf jeden Fall müssen wir den Vorwurf zurückweisen, diese Befunde seien von uns „bedauerlicherweise noch unerwähnt geblieben". Tatsächlich sind die betreffenden Arbeiten von *Hohlweg* u. *Dörner* als „z. Z. im Druck" zitiert worden; sie konnten uns also gar nicht bekannt sein.

Nun zur Frage der direkten zellulären Wirkung des StDP bzw. des freigesetzten Stilboestrols auf das Prostatakarzinom. Es ist hinreichend bekannt, daß die Hormone der Keimdrüsen ebenso wie z. B. die der Nebennieren oder der Schilddrüse zwar auch einen zentripetalen Effekt auf die Hypophyse haben, der das „Feed back"-System, den Regelkreis, schließt. Die eigentliche biologische Wirkung erstreckt sich aber auf die peripheren, abhängigen Organe und Gewebe. Dies gilt auch für die Oestrogene, die ja im männlichen Organismus ebenso gebildet werden und ihre physiologischen Wirkungen haben wie im weiblichen. Der Hengst scheidet bekanntlich im Urin oft mehr Oestrogene aus als die Stute.

Der endgültige Nachweis der direkten Wirkung von Oestrogenen auf die Prostata ist von *Dirscherl* u. *Brever* durch Stoffwechselmessungen am isolierten Gewebe und noch überzeugender von *Lasnitzki* sowie von *Franks* an Gewebekulturen der Prostata geführt worden. Diese übereinstimmenden Befunde, die von *Hohlweg* u. *Dörner* trotz unseres Hinweises wiederum unerwähnt geblieben sind, stehen im klaren Widerspruch zu den Ergebnissen ihrer Implantationsversuche.

Ferner läßt sich die Wirkung von Stilboestrol auf die normale Prostata nicht ohne weiteres mit der auf das stark proliferierende Prostatakarzinom vergleichen. Von mehreren Untersuchern ist eine zytotoxische bzw. zytostatische Wirkung des Stilboestrols auch an andersartigen stark proliferierenden Geweben oder Zellen nachgewiesen worden, und zwar an Gewebekulturen (17, 19), an sich teilenden Seeigeleiern (8), an Paramaezien (5) und schließlich auch an bösartigen Geschwülsten von Mensch und Tier (18, 22). Danach gilt das Stilboestrol allgemein als ein besonders wirksames „Mitosegift".

Auf der anderen Seite hat die Einführung von sogenannten „Hypophysen-Blockern" wie des 4-Hydroxypropiophenons (20) beim Prostatakrebs enttäuscht. *Boyland* vertrat deshalb in einem Referat über die Therapie hormonabhängiger Geschwülste die Auffassung, daß die therapeutische Wirkung sogar des freien Stilboestrols beim Prostatakrebs durch seinen antigonadotropen Effekt allein nicht erklärt werden kann, sondern zusätzlich auch auf direktem Angriff an den Tumorzellen selbst beruhe, wie dies bereits 1948 von *Heilmeyer* vermutet wurde. Es liegt auf der Hand, daß die Voraussetzungen dafür beim StDP durch die Anreicherung des freien Stilboestrols im Prostatakarzinom besonders günstig sind. Das Vorhandensein direkter zellulärer Effekte des Stilboestrols ist nach diesen Ergebnissen eine wissenschaftlich gesicherte Tatsache.

Im Einklang mit diesen experimentellen Befunden steht die unbestrittene Überlegenheit der StDP-Therapie gegenüber der mit freien Oestrogenen. Dies macht an sich schon die Behauptung unmöglich, die Wirkung des StDP beruhe nur auf ihrem Gehalt an Stilboestrol. Durch die Phosphorylierung stellt das StDP eine leicht wasserlösliche und schnell eliminierbare „Transportform" dar, die im Gegensatz zu den freien Oestrogenen und erst recht zu ihren „Depotformen" eine nicht nur gezielte und von Nebenwirkungen weniger belastete, sondern auch leicht steuerbare Therapie ermöglicht.

Wenn *Hohlweg* u. *Dörner* im Sinne ihrer eigenen Arbeitsrichtung nur solche Befunde berücksichtigen, die eine hormonale Wirkung des Stilboestrols erkennen lassen, dagegen diejenigen experimentellen Ergebnisse, die mit einer Hormontheorie nicht vereinbar sind, aber die Annahme eines direkten zytostatischen Effektes nahelegen, verschweigen, so ist eine fruchtbare Diskussion nicht möglich; im Gegenteil, eine solche Betrachtungsweise, die sich auf ein Entweder-Oder beschränkt und nicht unvoreingenommen das Sowohl-als-Auch im biologischen Verhalten berücksichtigt, hat noch immer den wissenschaftlichen Fortschritt gehemmt.

Wir glauben, mit unseren Ausführungen klare Begründungen für unsere Auffassungen gegeben zu haben und überlassen es gern dem sachverständigen Leser, sich selbst ein Urteil zu bilden. Der Wirkungsmechanismus eines Pharmakons ist stets ein besonders schwieriges Problem. Seine Klärung wird durch eine Polemik kaum gefördert, weil diese leicht zu einer voreiligen und einseitigen Betrachtung verleitet. Im übrigen hat sich das von uns entwickelte Prinzip der Transportform-Wirkform als recht fruchtbar erwiesen (vergl. z. B. [2]).

Schrifttum: 1. Agostini, A.: Arch. ital. dermat., 25 (1953), S. 397. — 2. Arnold, H., Bourseaux, F. u. Brock, N.: Naturwissenschaften, 45 (1958), S. 64. — 3. Boyland, E.: Symposium on Cancer Chemother., Tokyo (1960). — 4. Brandes, D. u. Bourne, G. H.: Lancet (1955), S. 481. — 5. Brock, N.: Zweites Freiburger Symposium über Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung, 17.—19. 7. 1953, S. 266, Springer Verlag (1954). — 6. Dirscherl, W. u. Brever, H.: Z. Krebsforsch., 59 (1953), S. 253. — 7. Druckrey, H. u. Brock, N.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 1626. — 8. Druckrey, H., Danneberg, P. u. Schmähl, D.: Naturwissenschaften, 39 (1952), S. 381. — 9. Druckrey, H. u. Raabe, S.: Klin. Wschr., 30 (1952), S. 882. — 10. Franks, L. M.: Brit. J. Cancer, 13 (1959), S. 59. — 11. Ghaleb, H.: Brit. Emp. Cancer Campaign. Ann. Rep., 37 (1959), S. 145. — 12. Heilmeyer, L.: Klin. Wschr., 29 (1948), S. 97. — 13. Hohlweg, W. u. Dörner, G.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 2603. — 14. Hohlweg, W. u. Groot-Wassink, K. A.: Dtsch. Gesundh.-Wes., 14 (1959), S. 152. — 15. Huggins, C. u. Bergenstal, D. M.: Cancer Res., 12 (1952), S. 134. — 16. Lasnitzki, J.: Cancer Res., 14 (1954), S. 632. — 17. Lettré, H.: Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 278 (1943), S. 201. — 18. Mayer, S. u. Morton, M. E.: Experientia, 12 (1956), S. 322. — 19. Moellendorf, W. v.: Klin. Wschr., 18 (1939), S. 1098. — 20. Perrault, M.: Presse méd., 59 (1950), S. 1010. — 21. Purvis, J. L. u. Denstedt, O. F.: Dep. of Biochemistry McGill University of Montreal. Persönliche Mitteilung (1956). — 22. Schmähl, D.: Arzneimittel-Forsch., 4 (1954), S. 481. — 23. Segal, S. J., Marberger, R. u. Flocks, R. H.: J. Urol., 81 (1959), S. 474. — 24. Zoedler, D., Ernst, H. u Laux, H.: Z. Urol., 49 (1956), S. 462.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. H. Druckrey, Chirurg. Univ.-Klinik, Freiburg/Br., u. Prof. Dr. med. N. Brock, Asta-Werke, Pharmakolog. Abt., Brackwede/Westf.

DK 616.65 - 006.6 - 085 Honvan

FRAGEKASTEN

Frage 44: Kann in der kardiologischen Praxis heute auf die Durchleuchtung zugunsten der Aufnahme (im sagittalen und frontalen Strahlengang) verzichtet werden?

Antwort 1: Grundsätzlich muß die Frage mit nein beantwortet werden. Nicht nur zur Lokalisation bestimmter Veränderungen der Thoraxorgane und zur Klärung versteckter, evtl. auf den Übersichtsaufnahmen nicht nachweisbarer Prozesse, vor allem aber zur Beobachtung von Funktionsvorgängen und Bewegungen ist auch heute die **Durchleuchtung in vielen Fällen unentbehrlich.** Daran hat auch die Hartstrahltechnik nichts geändert; diese gestattet, bei viel kürzeren Belichtungszeiten einen größeren Objektumfang darzustellen. Außerdem ist dabei die Dosisbelastung des Patienten wesentlich geringer.

Anlaß zu der gestellten Frage waren die Bemühungen um die Herabsetzung der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher. Dieses Problem kann nicht ernst genug genommen werden. In Übereinstimmung mit vielen anderen sind wir daher der Meinung, daß prinzipiell zuerst die Aufnahme und erst dann die Durchleuchtung zu erfolgen hat, weil letztere eine größere Strahlenbelastung mit sich bringt.

Nach einer Thoraxaufnahme wird von vornherein eine ganze Zahl Patienten eine Nachdurchleuchtung nicht mehr benötigen. Bei schwer zu deutenden Herzfällen und pulmonalen Prozessen bedarf es dann nach Vorliegen einer Übersichtsaufnahme, die wir grundsätzlich in Hartstrahltechnik anfertigen, nur noch einer wesentlich kürzeren Durchleuchtungszeit. Bei Verlaufskontrollen sollte man ebenfalls weitgehend auf die Durchleuchtung verzichten.

Bei der Durchleuchtung sind folgende Gesichtspunkte heute zu fordern:

1. Ausreichende Adaptationszeit von 20 Minuten,
2. genügender Abstand des Patienten von der Röhre,
3. Einblenden des zu untersuchenden Feldes,
4. rotierende Durchleuchtung,
5. höchstmögliche Spannung mit entsprechend starker Filterung (90 kV mit 4 mm Al-Zusatzfilter und etwa 0,7 mA).

Für Jugendliche sollte die Durchleuchtung möglichst nur noch am Bildverstärker erfolgen; auch dabei ist allerdings eine ausreichende Dunkeladaptation notwendig, um nichts von der gegenüber der sonstigen Durchleuchtung eingesparten Dosis zu opfern.

Gerade bei der relativ stark strahlenbelastenden Durchleuchtung ist eine solide Ausbildung des Untersuchers unerläßlich.

Prof. Dr. med. *A. Pierach* u. Dr. med. *R. Becker*, Facharzt f. Röntgenologie, Bad Nauheim, Konitzkystift

Antwort 2: Die Frage, ob ein **Verzicht auf die Durchleuchtung in der kardiologischen Praxis bei Vorliegen von Aufnahmen des Herzens im sagittalen und im frontalen Strahlengang** möglich ist, kann nicht generell für alle Fälle beantwortet werden.

Allgemein wird heute, zweifellos mit Recht, kategorisch die Forderung erhoben, Durchleuchtungen, insbesondere bei jüngeren Personen, nach Möglichkeit einzuschränken, und zwar weniger von seiten der Radiologen als von seiten der Strahlenbiologen, teils wegen der genetischen, teils auch wegen eventueller somatischer Auswirkungen. Die Röntgendurchleuchtung stellt nämlich gegenüber den Aufnahmen eine relativ hohe Strahlenbelastung dar (ca. 5—15 r pro Minute, Dosis bei Herzaufnahmen ca. 0,04—0,2 r). Wenn auch diese Belastung beim Thorax, verglichen mit abdominellen Untersuchungen, relativ gering ist, so fällt andererseits genetisch erheblich ins Gewicht, daß Thoraxuntersuchungen bei einer sehr großen Zahl von Personen vorgenommen werden, in der Quersumme also trotz der nicht hohen Einzeldosis für die Population doch von Bedeutung sind. Wir halten es bei Einstellungsuntersuchungen auch aus diesem Grund für nicht mehr vertretbar, daß z. B. an Stelle von Lungenaufnahmen aus Sparsamkeitsgründen Durchleuchtungen gemacht werden, und haben diesen Standpunkt seit Jahren konsequent betont. In der kardiologischen Routinepraxis dürfte zudem die Strahlenbelastung die angegebenen Werte nicht selten weit übersteigen, weil dort häufig mit ungenügender Adaptation gearbeitet werden muß. Vergleicht man damit den praktischen Wert der wenigen durchleuchtungsgebundenen Herzbefunde, wenn bereits die genannten Aufnahmen und vor allem eine gründliche klinische Untersuchung vorliegen, so ist dieser in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle sehr gering. Sieht man von der Illusion ab, bei der Durchleuchtung den Tonus der Herzmuskulatur beurteilen zu können, so finden sich dementsprechend in Berichten über Herzbefunde erfahrungsgemäß meist kaum je irgendwelche Angaben von Wichtigkeit, welche aus der Durchleuchtung bezogen wurden. Umgekehrt führt Überschätzung des Durchleuchtungsbefundes nicht selten zu Fehlschlüssen.

Mithin kann für die kardiologische Routinepraxis durchaus der Standpunkt vertreten werden, daß man in der Regel auf die Durchleuchtung verzichten und diese durch Standardaufnahmen in zwei Ebenen, besser noch durch aufschlußreichere Aufnahmearten, ersetzen sollte. Wenn je hierdurch ein kleiner, für den Patienten wirklich effektiver Nachteil in der diagnostischen Ausbeute entstehen sollte, wogegen unsere Erfahrungen mit Berichten aus solchen Praxen sprechen, fällt er gegenüber dem Plus dieser Strahlendosisersparnis für die Bevölkerung nicht ins Gewicht. Denn wenn in der einen Praxis das Herz regelmäßig ausgiebig im Leuchtschirmbild betrachtet wird, sind auch Nachbarpraxen mehr oder minder gezwungen, das gleiche zu tun, auch wenn sie an und für sich wenig Wert auf die Durchleuchtung legen. Auch kleinere und mittlere Krankenhäuser können in der Regel darauf verzichten. Die Indikationsstellung zu operativen Eingriffen am Herzen muß ja ohnehin den klinischen kardiologischen Instituten überlassen bleiben, die kaum auf eigene röntgenologische Untersuchungen verzichten werden, auch wenn ein eingehender röntgendiagnostischer Befundsbericht mitgegeben wird.

Eine andere Frage ist die, ob die erwähnten beiden Aufnahmen wirklich ein Optimum darstellen und nicht durch ein sagittales Herzfernkymogramm und Schrägauf-

nahme, links anliegend, ersetzt werden sollten, eine Empfehlung, bei welcher sich der Unterfertigte des Interferenzcharakters der kymographischen Randzacken aus Pulsations-, Pendel-, Wetterfahnenbewegung etc. sehr wohl bewußt ist, also das Kymogramm keineswegs überschätzt.

Anders ist die Durchleuchtung in klinischen kardiologischen Spezialinstituten zu werten. Hier liegen meist gezielte Fragestellungen und eine sehr große Erfahrung über den Wert und Unwert gewisser Symptome bei der Röntgendurchleuchtung vor, auch ist die Zielsetzung bei der Untersuchung eine sehr viel schwerwiegendere und rechtfertigt daher eine Strahlenmehrbelastung. Andererseits ist die Durchleuchtung dort schon zur Durchführung mancher Untersuchungsarten (z. B. Herzkatheterismus etc.) unentbehrlich.

Es ist nun gegen den obenvertretenen Standpunkt der Einwand erhoben worden, daß bei Verzicht auf die Durchleuchtung die Herzuntersuchung nicht vollständig sei. Dem ist entgegenzuhalten, daß sie auch durch eine zusätzliche Durchleuchtung nicht entfernt komplett wird und daß in der praktischen Röntgendiagnostik überhaupt sehr viel mit Untersuchungen gearbeitet wird, welche keinen Anspruch erheben können, auch nur einigermaßen erschöpfend zu sein. Man begnügt sich z. B. vielfach in der Lungendiagnostik mit Standardaufnahmen, obwohl fraglos in einigen Fällen eine zusätzliche tomographische Darstellung auf der Standardaufnahme latente Kavernen und Infiltrate aufdecken würde und an einzelnen Stellen des Auslands hieraus bereits die Konsequenzen gezogen wurden, d. h. in jedem Fall, auch bei Einstellungsuntersuchungen, zusätzlich Tomogramme (zwecks Dosisreduzierung als Simultantomogramm) angefertigt werden.

Man wird sich überhaupt in der kardiologischen Röntgendiagnostik noch von manchen überholten Vorstellungen freimachen müssen und hat dies auch schon getan. Es sei nur daran erinnert, daß vor etwa 30 Jahren allgemein eine röntgenologische Herzuntersuchung ohne Orthodiagramm oder Herzfernpause mit millimetergenauen Ausmessungen als unvollständig und für den Kliniker meist als ungenügend galt. Auch als bereits die Tagesschwankungen der Herzgröße einwandfrei nachgewiesen waren, hielt man am alten Typ der Ausmessung noch Jahre fest, sicher nicht zum besten des Keimgutes der jungen Ärzte, welche mit der Orthodiagraphie betraut waren.

Im übrigen bahnt sich in der röntgenologischen Lungendiagnostik eine ähnliche Entwicklung an, derzufolge man, sofern sich nicht eine besondere Indikation aus dem Röntgenbild oder dem klinischen Befund ergibt, auf die Durchleuchtung verzichtet, resp. diese nur zur Einstellung von Spezialaufnahmen benutzt.

Doz. Dr. med. *Friedrich Ekert*, Chefarzt der Strahlenabteilung, Krankenhaus r. d. Isar, München 8, Ismaninger Str. 22

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Kalzium-Stoffwechsel

von W. SCHNEIDT

Zum Verständnis derjeniger Vorgänge im menschlichen Organismus, die man als Kalzium-Stoffwechsel bezeichnet, und derjenigen, die von diesem beeinflußt werden, ist zunächst die Tatsache interessant, daß der Körper (bei einem Gewicht von 70 kg) etwa 1,2 kg Kalzium, also ca. 2% seines Gesamtgewichtes, enthält (zum Vergleich: 600 g Phosphor, 175 g Kalium, 120 g Natrium) (1).

Die Ca-Konzentration des Blutes ist dabei vergleichsweise sehr gering (ca. 10 mg%), im Blut und in den extrazellulären Flüssigkeiten finden sich annähernd 900 mg Ca. In der Haut konnten ca. 5 g Ca nachgewiesen werden. Auch in allen übrigen Geweben ist Ca enthalten, vermutlich fast ausschließlich in den Zellkernen.

Der weitaus größte Teil, nämlich 99%, ist im Skelett, d. h. in Knochen, Knorpeln und Zähnen (als tertiäres Kalziumphosphat bzw. als Karbonat- und Hydroxylapatit) zu finden (2).

Aus dieser Feststellung geht klar hervor, daß Ca im Stoffwechsel des Skelettsystems eine entscheidende Rolle spielen muß. Zusammen mit anderen Elektrolyten (P, Na, K und Mg), die in einem gesunden Organismus in einem bestimmten Verhältnis zum Ca stehen (Isoionie), gibt es dem Knochen seine Festigkeit, indem es auf die organische Grundsubstanz (Matrix) auf- bzw. in diese eingelagert wird (3).

Die **Bedeutung des Kalziums** für den notwendigen Ausgleich zwischen den An- und Abbauvorgängen in der Knochensubstanz bzw. die Auswirkung einer Änderung in der zur Verfügung stehenden Ca-Menge hierauf ist verständlicherweise am eindrucksvollsten am wachsenden Organismus zu beobachten.

Der Ca-Gehalt des Blutplasmas beträgt beim Erwachsenen etwa 9,0 bis 10,5 mg%, beim Kind zwischen 9,5 und 11,5 mg%. Von Hypokalzämie spricht man beim Erwachsenen bei einem Wert unter 8,5 mg%, beim Kind unter 9 mg%; von Hyperkalzämie beim Erwachsenen über 11,5 mg%, beim Kind über 12,5 mg% (1).

Durch Ultrafiltration zerfällt das Ca des Plasmas in zwei gleich große Fraktionen: 50% bestehen aus dem ultrafiltrablen oder diffusiblen Ca, die andere Hälfte besteht aus dem nicht ultrafiltrablen Ca, das in Eiweißbindung vorliegt. Der ultrafiltrable Anteil enthält Ca zum größten Teil in ionisierter Form; etwa 5% davon ist nicht ionisiert und liegt als Komplexsalz (Kalzium-Zitrat-Phosphat-Komplex) vor (1).

Die Ca-Ionen haben außer bei der Verkalkung der Knochen noch andere wesentliche funktionelle Aufgaben im Organismus. So beeinflussen sie die Permeabilität der Zellmembranen, insbesondere die Gefäßpermeabilität, im Sinne der Abdichtung und spielen damit eine Rolle bei vielen entzündlichen, exsudativen

und allergischen Erkrankungen. Sie wirken ferner bei der Blutgerinnung mit, und zwar sowohl als Katalysator in der Vorphase als auch als Faktov IV in der 1. Phase des Gerinnungsvorganges. Weiter regulieren sie die neuromuskuläre Erregbarkeit (Skelett- und Herzmuskel) sowie auch die zentralnervöse Reaktion (vegetative Tonuslage), jeweils im Sinne der Dämpfung (4).

Der Ca-Stoffwechsel ist nun innerhalb des Organismus weitgehend vom **Phosphat-Stoffwechsel** abhängig und umgekehrt; so ist es notwendig, auch letzteren immer gleichzeitig zu betrachten.

Ca und P gehen bei der Resorption aus dem Darm und bei der Ossifikation parallel. Im Blutplasma verhalten sie sich unter normalen Umständen gegensinnig (also bei hohem Ca-Wert niedriger P-Wert und umgekehrt). Das gleiche gilt für die Ausscheidung durch die Niere, wo jedoch unter krankhaften Umständen starke Verschiebungen eintreten können (5).

Von der an sich schon geringeren gesamten Phosphor- (oder genauer Phosphat-)Menge im Körper (siehe oben) sind im Gegensatz zum Ca nur etwa 90% im Skelettsystem nachzuweisen; sie erfüllen dort die gleiche Aufgabe wie das Ca. Die Phosphat-Konzentration im Blut beträgt beim Erwachsenen etwa 3 bis 4 mg%. Das optimale Verhältnis von Ca und P zueinander wird als Quotient mit $2\frac{(2)}{1}$ oder als Produkt mit 30 bis 40 angegeben. Die Konstanz dieses Verhältnisses ist erstaunlich groß (6).

Bezüglich der sonstigen Bedeutung von P gibt es wohl kaum einen physiologischen Vorgang im Organismus, an dessen Ablauf Phosphat-Ionen nicht beteiligt wären.

Die Größe der **Resorption** von Ca und Phosphat ist abhängig von dem diesbezüglichen Gehalt der Nahrungsmittel, aber auch vom Gehalt derselben an anderen (resorptionshemmenden) Stoffen sowie von den Resorptionsbedingungen im Magen-Darm-Kanal.

Der Erwachsene nimmt mit der Nahrung etwa 500 bis 800 (bis 1000) mg Ca/die auf, das hauptsächlich an Eiweiß und organische Säure-Radikalen gebunden ist. Anorganische Ca-Salze kommen in der Nahrung selten vor. — Der Ca-Gehalt der Nahrungsmittel ist recht unterschiedlich. Er ist im allgemeinen gering, von Bedeutung in einigen Trockenfrüchten und verschiedenen Gemüsen und am höchsten in der Milch (dabei in Kuhmilch wesentlich höher als in Muttermilch) und in Milchprodukten, hier besonders im Käse (6).

Das Ausmaß der Resorption wird u. a. durch die Wasserstoffionenkonzentration im Verdauungstrakt bestimmt. Je sauerer das Milieu, desto besser ist die Resorption und desto rascher geht sie vonstatten. Die Magensalzsäure hydrolysiert den größten Teil der Ca-Salze und der Ca-Eiweiß-Verbindungen. Die Resorption findet fast nur im oberen Dünndarm, besonders im Duodenum statt, solange die Magensalzsäure noch nicht durch die Basen des Duodenalsaftes neutralisiert ist. Ein großer Teil der mit der Nahrung aufgenommenen Ca-Salze wird deshalb überhaupt nicht resorbiert und — zusammen mit dem in den Darm wieder ausgeschiedenen Ca (etwa 5% der aufgenommenen Ca-Menge) — mit dem Stuhl ausgeschieden (1).

Die Ca-Resorption aus den Nahrungsmitteln beträgt etwa 10 bis 20%, schwankt natürlich je nach Höhe des Ca-Gehaltes im Blut bzw. nach dem Ca-Bedarf im Skelettsystem und ist vor allem abhängig von dem Vorhandensein von Vitamin D; denn die wichtigste Aufgabe des Vitamin D ist die Beeinflussung der Resorption von Ca (und mittelbar auch von Phosphat) aus dem Intestinaltrakt (mehr oder weniger gut bewiesen beeinflußt Vitamin D weitere Stoffwechselvorgänge: Es begünstigt die Verkalkung der Knochen, es erniedrigt die alkalische Phosphatase des Blutes, es beeinflußt die Rückresorption der Phosphate in den Nierentubuli, und zwar je nach Ausgangslage des Organismus und der angewandten Dosis mit verschiedenen Vorzeichen, es erhöht den Zitratspiegel des Blutes, und es begünstigt die tubuläre Rückresorption der Aminosäuren) (11, 12).

Mangel an Exkreten der Bauchspeicheldrüse und der Gallenblase verhindert durch das Ausbleiben der Fettspaltung die Resorption von Vitamin D und damit auch des Ca, das als Kalkseife mit den Fäzes ausgeschieden wird. Die gleichen Störungen treten bei der Sprue und der entsprechenden Erkrankung des Kindesalters, der Zöliakie, auf, ebenso nach Magenresektionen auf Grund der beschleunigten Magen-Darm-Passage (5).

Eine Hemmung der Ca-Resorption tritt auch bei Gegenwart von Oxalsäure und Phytinsäure ein. So kann durch Genuß von größeren Mengen oxalsäurereichen Gemüses (Spinat, Rhabarber, Brunnenkresse, Rübenkraut, Preißelbeeren) oder phytinsäurehaltiger Zerealien (Weizen, Gerste, Hafer, Mais; Vollkornmehle) eine negative Bilanz entstehen. Im gleichen Sinne wirkt ein Überangebot an Phosphat, d. h. wenn das Verhältnis $\frac{Ca}{P}$ in der Nahrung, das an sich schon 0,5 bis 1,0 beträgt (im Gegensatz zu der optimalen Relation im Serum, die bei 2,0 liegt), noch stärker negativ wird. Dies soll jedoch nur bei Vitamin-D-Mangel eine Rolle spielen (6).

Eine adäquate Zusammensetzung der Nahrung, d. h. ausreichender Gehalt an Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten begünstigt die Ca-Resorption: zum Beispiel Verbesserung der Löslichkeit der Ca-Salze durch Eiweiß; Bildung organischer Säuren, speziell durch Laktose; im letzteren Sinne wirken auch Askorbin- und Zitronensäure.

Die wichtige Rolle der Zitronensäure im Zusammenhang mit dem Ca-Stoffwechsel ist in den letzten Jahren durch zahlreiche experimentelle und klinische Arbeiten aufgedeckt bzw. bestätigt worden. 70% des gesamten Zitronensäuregehaltes des Körpers sind in Knochen und Knorpel gebunden. Die hauptsächliche Wirkung der Zitronensäure — nämlich die Förderung der Ca-Resorption — beruht auf ihrer Fähigkeit, einen leicht löslichen Ca-Komplex zu bilden. Dabei verliert Ca seinen Kationencharakter und kann noch im alkalischen Milieu als Teil eines komplexen Anions die Darmwand passieren (7). Rachitis kann durch Verabreichung von zitronensauren Salzen ohne Vitamin D zur Heilung gebracht werden. Gleichzeitig wird die Phosphatanreicherung im Knochen gefördert (8) (9) (10). Dabei wird die Wirkung der alkalischen Phosphatase um das Zweifache gesteigert (die Phosphatasen bewirken die Abspaltung bzw. Anlagerung von Phosphorsäure in organischen Verbindungen. Bei Rachitis ist die Phosphatase im Serum erhöht; ihre Bestimmung dient neben dem erniedrigten Phosphatgehalt im Serum und dem klinischen und röntgenologischen Befund zum Nachweis einer floriden Rachitis (12).

Bei Aufstellung einer **Stoffwechselbilanz** wird die aufgenommene Menge mit der Höhe der Ausscheidung des betreffenden Stoffes verglichen. Beim Ca erscheint ein großer Teil im Stuhl, wobei es sich — wie bereits erwähnt — sowohl um das überhaupt nicht resorbierte Nahrungskalzium als auch um die geringe Menge des wieder in den Darm ausgeschiedenen Ca handelt. Mit dem Harn erscheinen 10 bis 15% des zugeführten Ca, beim Erwachsenen also etwa 100 mg täglich.

Kalzium gehört zu den sogenannten Schwellensubstanzen: Bei einer Serum-Kalzium-Konzentration von weniger als 7 mg% scheidet die Niere kein Ca mehr aus. (Zur Kalziumbestimmung im Harn dient die *Sulkowitsch*-Probe, eine sehr einfach durchführbare, grob quantitative Methode.) (1)

Beim Erwachsenen ist die Ca-Bilanz normalerweise gleich Null, d. h., der Stoffwechsel ist im Gleichgewicht. Die Mindestmenge Ca für einen Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht beträgt 300 bis 400 mg Ca täglich (Quotient $Ca : P \approx 0{,}5$; bei normaler Ca-Zufuhr sollte deshalb die P-Zufuhr etwa das Doppelte [1,4 bis 2,0 g] betragen). Während des Wachstums muß die Ca-Bilanz positiv (d. h. Zufuhr > Ausscheidung) sein, um die Mineralisation des Skeletts zu ermöglichen. Zwischen dem 3. und dem 13. Lebensjahr retiniert das kindliche Skelett täglich etwa 10 mg Ca/kg Körpergewicht. Die minimale Ca-Zufuhr bis zum 10. Lebensjahr beträgt also 1,0 g und bis zum 20. Lebensjahr 1,4 g pro die. Vorteilhafter ist es, täglich etwa 2,0 g zu geben (1) (13).

Bei Schwangeren ist die Ca-Bilanz infolge Bildung des fötalen Skeletts nur scheinbar positiv. Das werdende Kind retiniert in den ersten 6 Monaten 3,5 g und bis zum Tag der Geburt

etwa 20 g. Im letzten Trimenon muß die Schwangere also — außer ihrem eigenen Bedarf — allein für den Fötus 16,5 g Ca retinieren, besser aber noch mehr. Während der Stillzeit wird die Bilanz der Mutter auch bei reichlicher Ca- und P-Zufuhr negativ, weil dem Säugling monatlich etwa 10 g Ca mit der Muttermilch zugeführt werden. Die Schwangere sollte deshalb gegen Ende der Schwangerschaft täglich 1,5 bis 3,0 g, während der Stillzeit 2 bis 4 g Ca aufnehmen. Diese Menge wird durch Zufuhr mit der Nahrung allein meist nicht erreicht (1).

Bei **Skelettkrankheiten** (Osteopathien) spielen praktisch drei verschiedene Funktionskreise eine Rolle, deren Folgeerscheinungen streng zu unterscheiden sind.

Zwei dieser grundsätzlichen Erscheinungsformen führen direkt zu Störungen des Ca- und P-Stoffwechsels. Die eine davon, bei der es in patho-physiologischer und klinischer Hinsicht kaum mehr ungeklärte Fragen gibt, ist die Rachitis (des Kindes) bzw. die Osteomalazie (des Erwachsenen).

Die Ursache dieser Krankheit ist ausschließlich der Mangel an Vitamin D und damit an Ca und Phosphat. Mangelnde Resorption von Ca und Phosphat aus dem Darm führt zu ungenügender Mineralisation des Skeletts, gleichzeitig ist die Phosphatrückresorption in der Niere gestört. Die Folge sind Erweichung und Verbiegung der langen Röhrenknochen und der Schädelknochen (Kraniotabes) sowie im Wachstumsalter besonders Veränderungen an den Knorpel-Knochen-Grenzen, z. B. „Rosenkranz" der Rippen und Auftreibung der Epiphysen der langen Röhrenknochen, am deutlichsten oberhalb der Handgelenke. Diese kommen dadurch zustande, daß die Proliferation an der Epiphysenseite weitergeht, während die fortlaufende Degeneration an der Diaphysenseite aufhört, die Einsprossung von Kapillaren und Osteoblasten unterbleibt und dadurch keine Kalkablagerung erfolgt. Es entsteht das sogenannte osteoide Gewebe. Hypophosphatämie, Vermehrung der Phosphatase usw. wurden bereits oben erwähnt (5) (12).

Die sogenannte Spätrachitis der älteren Kinder (4. bis 16. Jahr) und die Osteomalazie des Erwachsenen haben die gleichen Ursachen, unterscheiden sich aber in der Symptomatologie und in den histologischen Knochenveränderungen, entsprechend den anderen Wachstumsverhältnissen bei älteren Kindern bzw. dem abgeschlossenen Skelettwachstum des Erwachsenen (es sei noch einmal daran erinnert, daß Rachitis und Osteomalazie auch entstehen können, wenn nicht die Zufuhr, sondern die Resorption von Ca und Vitamin D im Darm gestört ist) (14).

Die andere Form einer Störung des Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsels hängt mit Störungen in dem funktionellen Verhältnis zwischen Nebenschilddrüse (Parathyreoideae, Epithelkörperchen), Skelett und Niere zusammen. Die Störung kann von jedem Punkt dieses Funktionskreises ausgehen. Liegt eine Überfunktion der Nebenschilddrüse vor, so spricht man von primärem Hyperparathyreoidismus. Vermehrte Produktion von Parathormon führt zur Hemmung der Phosphatrückresorption in den Nierentubuli und zu vermehrtem Knochenabbau durch Aktivierung der Osteoklasten.

Die Folgen sind Hypophosphatämie und Hyperkalzämie, osteomalazische Erweichung der Knochen und Ausfällung von Ca-Phosphat in den Nierentubuli (Nephrokalzinose). — Sekundären Hyperparathyreoidismus nennt man Erkrankungen, die von Knochen- oder von Nierenerkrankungen ausgehen, aber ebenfalls zu vermehrter Parathormonproduktion führen. — Beim Hypoparathyreoidismus treten weitgehend die gegenteiligen Erscheinungen auf (15).

Die dritte, hier interessierende Form von Knochenerkrankungen — als Osteoporose bezeichnet — hängt primär nicht mit einer Störung des Ca- und Phosphat-Stoffwechsels oder mit einem Vitamin-D-Mangel zusammen, sondern ist die Folge ungenügender Bildung der organischen Knochenmatrix auf Grund hormonaler Störungen. Die wenigen noch gebildeten Knochenbälkchen (Osteoid) werden normal verkalkt. Im Röntgenbild zeigt deshalb die Osteoporose (im Gegensatz zu der diffusen Aufhellung des Knochenschattens durch allgemeine Demineralisation bei der Osteomalazie) mehr oder weniger große fleckförmige Aussparungen.

Auf- und Abbau der Eiweißgrundsubstanz des Knochens werden von den anabolen (aufbauenden) Sexualhormonen einerseits und von den katabolen (abbauenden) Nebennierenrindenhormonen andererseits reguliert und befinden sich normalerweise im Gleichgewicht. Bei Nachlassen der Sexualhormon-Produktion kommt es zu einem relativen Überwiegen der Kortikosteroide und damit zum Bild der präsenilen bzw. senilen Osteoporose. Die gleichen Erscheinungen treten bei lang dauernder Verabfolgung von Cortison auf.

Eine Osteoporose entwickelt sich relativ langsam und wird deshalb noch häufig nicht erkannt. Das Röntgenbild läßt lange Zeit im Stich, da röntgenologisch sichtbare Veränderungen erst auftreten, wenn ein Drittel der Knochensubstanz verlorengegangen ist und dementsprechende Bezirke unverkalkt sind. Frakturen, besonders an Wirbelkörpern und Rippen bei relativ geringfügigen Anlässen — z. B. Husten oder Niesen — sind typische Symptome, die an eine Osteoporose denken lassen müssen.

Die Therapie besteht logischerweise in der Zufuhr von Sexualhormonen. Die mehr oder weniger weitgehende Restitution erstreckt sich erfahrungsgemäß über ebenso lange Zeit wie die Entwicklung der Osteoporose. Zweifellos ist aber eine Beschleunigung der Heilung möglich, wenn man neben der kausalen Hormontherapie gut resorbierbare Kalkpräparate zuführt, um eine rasche Mineralisation der neugebildeten Matrix zu erzielen (14) (15) (16).

Nach heutiger Auffassung stellt man sich den Regulationsversuch des Organismus bei Auftreten eines Ca-Mangels — gleichgültig welcher Form und welcher Ursache — folgendermaßen vor:

Zuerst wird der ultrafiltrable Anteil des Blutkalziums herangezogen, und zwar zu allererst der als Komplexsalz vorliegende Anteil, dann wird der nicht ultrafiltrable Anteil in ionisiertes Ca übergeführt. Sinkt der Blutkalziumspiegel weiter ab, so werden Ca-Ionen herangezogen, die absorptiv — also relativ locker und oberflächlich — an die Apatitkristalle des Skelettsystems angelagert sind (insgesamt etwa 100 g). Erst wenn diese Reserve verbraucht ist, kommt es durch Rekristallisation zum Herauslösen von Ca und Phosphat aus dem Knochen und erst damit zu bioptisch und röntgenologisch sichtbaren Knochenveränderungen (17) (18) (19).

Schrifttum: 1. Hungerland, H. in: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, 2. Aufl., Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1957). — 2. Mitchell, H. H., Hamilton, T. S., Steggerda, F. R. a. Bean, H. W.: J. Biol. Chem., 158 (1945), S. 625. — 3. Neuman, W. a. Neuman, M. W.: The Chemical Dynamics of Bone Mineral, The University of Chicago Press (1958). — 4. Cantarow, A. in: Deseases of Metabolism, Third Edition, W. B. Saunders Comp. Philadelphia and London (1952). — 5. Klinke, K. in: Pädiatrie, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957). — 6. Sherman, H. C.: Calcium and Phosphorus in: Foods and Nutrition, Columbia University Press, New York (1948). — 7. Schreier, K. u. Wolf, H.: Z. Kinderheilk., 67 (1950), S. 526. — 8. Shohl, A. T. a. Butler, A. M.: N. Engl. J. Med., 220 (1931), S. 515. — 9. Rominger, E.: Arch. Kinderheilk., 131 (1944), S. 23. — 10. Glanzmann, E.: Meier, K. u. Walthard, B.: Z. Vitaminforsch., 17 (1946), S. 159. — 11. Outhouse Holmes, J.: Nutrition Abstr. and Rev., 14 (1945), S. 597. — 12. Hövels, O. in: Ergebn. Inn. Med., Bd. 11, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959). — 13. Documenta Geigy, Fifth Edition (1959), S. 282. — 14. Schmitt-Rohde, J. M. in: Ergebn. Inn. Med., Bd. 10, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959). — 15. Losse, H., Bäumer, A., Strobel, W. u. Fritsch, M. in: Ergebn. Inn. Med., Bd. 13, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1960). — 16. Bartelheimer, H. u. Schmitt-Rohde, J. M. in: Ergebn. Inn. Med., Bd. 7, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957). — 17. Hastings, A. B. a. Huggins, C. B.: Transact. Macy Conf. on Metabolic Interrelation, 3 (1951), S. 58. — 18. Hendrikks, S. B.: Transact. Macy Conf. on Metabolic Interrelation, 3 (1951), S. 266. — 19. Howard, J. E.: Transact Macy Conf. on Metabolic Interrelation, 5 (1953), S. 11.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Werner Schneidt, Kinderarzt, Starnberg a. See, Wittelsbacherstr. 6.

KLEINE MITTEILUNGEN

Tagesgeschichtliche Notizen

— Der Deutsche Sportbund verleiht alle zwei Jahre für eine hervorragende wissenschaftliche Arbeit aus dem Gebiet des Sports die Carl-Diem-Plakette. Mit der Verleihung der Plakette ist ein Geldpreis von 3000 DM verbunden. Weitere eingereichte sportwissenschaftliche Arbeiten können mit Geldpreisen ausgezeichnet werden oder lobende Erwähnung finden. Auch für 1961/62 wird wieder ein Wettbewerb veranstaltet. Die eingereichten Arbeiten müssen Erstveröffentlichungen sein. Vor dem 24. Juni 1962 bereits ganz oder teilweise veröffentlichte oder im Buchhandel erschienene Arbeiten, deren Verfasser somit bekannt sind, können nicht eingereicht werden. Einsendeschluß für die in sechsfacher Ausfertigung als Einschreibesendung an den Deutschen Sportbund, Frankfurt/M., Arndtstr. 39, zu richtenden Arbeiten ist der 1. Februar 1962 (Poststempel). Später eingereichte Arbeiten können nicht berücksichtigt werden. Die Arbeiten werden unter einem Kennwort eingereicht. Zur Wahrung der Anonymität des Verfassers muß der Arbeit gesondert ein verschlossener und mit dem Kennwort versehener Umschlag beigelegt werden, in dem folgende Angaben enthalten sind: a) Name, Anschrift und kurzgefaßter Lebenslauf des Verfassers; b) eidesstattliche Erklärung, daß die Arbeit vom Verfasser selbständig angefertigt worden ist; c) eine vollständige Zusammenstellung der benutzten Hilfsmittel und die Versicherung, daß keine anderen Hilfsmittel benutzt worden sind, soweit diese Angaben nicht bereits in der Arbeit selbst enthalten sind; d) eine Erklärung, ob, wo und in welcher Fassung die Arbeit bereits Gegenstand eines Wettbewerbs war.

— Der Hauptausschuß der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligte auf einer Sitzung in Bad Godesberg rund 9 Millionen DM für die Förderung der verschiedensten Forschungsvorhaben. Auf medizinischem Gebiet wurden u. a. Mittel bereitgestellt für kieferorthopädische Analysen, für Untersuchungen über die Durchblutung des Magens nach Operationen, für Hormonuntersuchungen in der Schwangerschaft, für elektronische Untersuchungen an Bindegewebe und Tumoren sowie für Arbeiten über die Atmung in Narkose und über die Beziehungen zwischen Blutgruppen und Pocken in Indien.

— Die Tagespflegesätze der Pariser Stadtkrankenhäuser wurden zum Jahresbeginn 1961 neu festgesetzt: Sie betragen in Inneren Kliniken 48,80 NF, in der Chirurgie 67,75 NF, in den Tbc-Abteilungen 35,95 NF. In Fachabteilungen für chronisch Kranke sind 28,— NF und in Genesungsanstalten 31,— NF zu entrichten, auf den Krankenabteilungen der Altersheime 19,90 NF. (Diese Summen entsprechen den Pflegekosten einschließlich Arznei und ärztlicher Betreuung; ein NF entspricht derzeit etwa der Kaufkraft von ca. DM —,60 bis —,75.) Erstmalig sind heuer auch Tarife für Privatpatienten festgelegt, die von den Chefärzten und ihren Assistenten nunmehr*) auf eigene Rechnung in den allgemeinen Krankenhäusern behandelt werden dürfen: 84,70 NF als Pflegesatz in der Chirurgie und 61,— NF in internen Abteilungen (dazu kommen noch die Arzthonorare). Nachdem die Pariser Krankenhäuser durchwegs einen relativ bescheidenen Komfort bieten, müssen diese Pflegesätze ziemlich hoch erscheinen.

*) Siehe Münch. med. Wschr. 103 (1961), Nr. 8, S. 443.

— Für Fußpilzerkrankungen mußten im Jahre 1958 in der Bundesrepublik 500 000 DM Krankengelder gezahlt werden. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit betrug bis zu 26 Wochen. DMI

Geburtstage: 85.: Der schwäbische Heimatdichter Dr. med. Ludwig Finckh, allgemein als „Rosendoktor" bekannt, so genannt nach seinem ersten Roman, am 21. März 1961 in Gaienhofen am Bodensee. Dr. Finckh kann auf ein umfangreiches literarisches Werk zurücksehen („Die Reise nach Tripstrill", 1911; Die Jakobsleiter, 1920; Das Sonnenhaus, 1951; Ausgewählte Werke, 1956). 1936 erhielt er den schwäbischen Dichterpreis. — **80.:** Der em. Ordinarius für Hygiene und Bakteriologie in München, Prof. Dr. med. Hugo Braun, am 7. April 1961. Vgl. das Lebensbild von *W. Schäfer* in ds. Wschr., (1951), Nr. 14, Sp. 750 f. — **70.:** Der em. o. Prof. für Anatomie Dr. med. Philipp Stöhr, Bonn, am 12. April 1961.

— Am 1. Jan. 1961 hat Prof. Dr. Harry Schmitz, Düsseldorf, für den satzungsgemäß ausscheidenden Prof. Dr. E. Uehlinger den Vorsitz der Deutschen Tuberkulose Gesellschaft übernommen. Zum stellvertretenden Vorsitzenden, und damit zum späteren Vorsitzenden, wurde Prof. Dr. A. Tegtmeier, Bad Berka/Thür., gewählt. — Neue Beiratsmitglieder wurden Frau Doz. Dr. Gertrud Meißner, Borstel, und Chefarzt Dr. Unholtz, Berlin. — Zu Ehrenmitgliedern wurden ernannt: Prof. Dr. Heinrich Brügger, Prof. Dr. Helmuth Deist, Prof. Dr. Kurt Lydtin und Prof. Dr. Erich Schröder.

— Die Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen wählte Prof. Dr. med. Carl Reimers von den Städt. Ferd.-Sauerbruch-Krankenanstalten in Wuppertal-Elberfeld für die nächsten 2 Jahre zu ihrem 1. Vorsitzenden.

Hochschulnachrichten: Düsseldorf: Prof. Dr. Rudolf Manz, Direktor des Instituts für Gerichtliche Medizin, wurde von der Spanischen Gerichtsmedizinischen Gesellschaft zum Ehrenmitglied gewählt. — Die Venia legendi haben erhalten: Dr. med. Volker Hensell für Neurochirurgie; Dr. med. Horst Zimmermann für Innere Medizin. Umhabilitiert hat sich Dr. Walter Haberland für Humangenetik.

Frankfurt: Geheimrat Prof. Dr. med. Dr. phil. et rer. nat. h. c. L. Seitz, em. o. Prof. für Geburtshilfe und Gynäkologie, jetzt Pfaffenhofen über Neu-Ulm, wurde von der Italienischen Gynäkologengesellschaft zum Ehrenmitglied gewählt.

Freiburg i. Br.: Dr. med. Günter Baumgartner wurde die Lehrbefugnis für Neurologie und Neurophysiologie erteilt.

Köln: Dr. med. Wildor Hollmann ist als Priv.-Doz. für Sportmedizin zugelassen worden.

Mainz: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Joachim Haym, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kiefererkrankungen, wurde zum Prof. ernannt. — Dr. med. dent. L. Hupfauf, Oberarzt der Prothetischen Abteilung der gleichen Klinik habilitierte sich für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Berichtigung: In dem Sammelreferat von *F. Arnholdt* und *J. Behr* über Urologie, ds. Wschr. (1961), Nr. 10, ist auf S. 534, li. Spalte, 3. Absatz, letzter Satz, statt Ideologisch **Ätiologisch** zu setzen.

Beilagen: **Atmos. Fritzsching & Co. GmbH.**, Viernheim. — **J. R. Geigy AG.**, Basel. — **Klinge & Co.**, München 23. — **Dr. Mann**, Berlin. — **Heel GmbH.**, Baden-Baden.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr. 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 85 23 33. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79; Fernschreiber: 05/22398 lehmannvlg mchn. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Persönl. haftender Gesellschafter: Verleger Otto Spatz, München. Kommanditisten: Dr. jur. rer. pol. Friedrich Lehmann, München; Dipl.-Ing. Fritz Schwartz, Stuttgart. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München, Schellingstr. 39–41.